

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1936

No

588

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

COURTIAL (Jean-Auguste)

Né à Paris le 19 Septembre 1903

Interne des Hôpitaux de Paris

Licencié ès-Sciences

RECHERCHES
SUR L'OXYDATION
DE L'ALCOOL ÉTHYLIQUE
DANS L'ORGANISME

Président : M. Paul CARNOT, Professeur

Travail de la Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu
et du Laboratoire de Pathologie Expérimentale et Comparée
de la Faculté de Médecine de Paris.

SOCIÉTÉ ANONYME BLÉSOISE d'IMPRESSIONS

6, rue Pardessus

BLOIS

—
1936

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

COURTIAL (Jean-Auguste)

Né à Paris le 19 Septembre 1903

Interne des Hôpitaux de Paris

Licencié ès-Sciences

RECHERCHES
SUR L'OXYDATION
DE L'ALCOOL ÉTHYLIQUE
DANS L'ORGANISME

Président : M. Paul CARNOT, Professeur

Travail de la Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu
et du Laboratoire de Pathologie Expérimentale et Comparée
de la Faculté de Médecine de Paris.

SOCIÉTÉ ANONYME BLÉSOISE d'IMPRESSIONS
6, rue Pardessus
BLOIS

1936



I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	LÉON BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNÉO.
	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	COUVELAIRE.
Clinique gynécologique	JEANNIN.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	MOCQUOT.
Clinique thérapeutique médicale	OMBRÉDANNE.
Clinique oto-rhino-laryngologique	RATHERY.
Clinique thérapeutique chirurgicale	LEMAITRE.
Clinique propédeutique	Pierre DUVAL.
Clinique de la Tuberculose	SERGENT.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	BEZANÇON.
	MATHIEU.
Professeurs sans chaire	HOVELACQUE.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

BÉNARD (Henri)	Pathologie médicale.
BERNARD (Et.)	Pathologie médicale.
BESANÇON (Just.)	Hydrologie.
BOULIN	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHEVALLIER ..	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.
FÉY	Urologie.
GALLIARD	Parasitologie.
GASTINEL	Bactériologie.
DE GAUDART D'ALLAINES	Pathologie chirurgicale.
GAYET	Physiologie.
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
HAZARD	Pharmacologie.
HUGUENIN	Anatomie pathologique.
JOANNON	Hygiène.
LABBÉ (Henri) .	Chimie biologique.
LACOMME	Obstétrique.
LANTUÉJOL ..	Obstétrique.

MM.

LAROCHE (Guy).	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LÉVY (Mlle J.).	Pharmacologie.
LÉVY-VALENSI .	Neurologie et Psychiatrie.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET ..	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
ÖBERLING	Anatomie pathologique.
PETIT-DUTAILLIS.	Pathologie chirurgicale.
PIÉDELIEVRE ..	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RICHET	Physiologie.
SANNIÉ	Chimie biologique.
SÉNÈQUE	Pathologie chirurgicale.
TROISIER	Pathologie expérimentale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTÉ	Pathologie chirurgicale.

III — AGRÉGÉS RAPPELÉS À L'EXERCICE pour le service des examens

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT.	Physiologie.

MM.

LEROUX	Anatomie pathologique.
NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

MM.

ABRAMI	} Clinique médicale.
ALAJOUANINE ...	
AUBERTIN	
BRULÉ	
CHABROL	
CHIRAY	
DONZELOT	
DUVOIR	
LIAN	
PASTEUR - VALLE- RY-RADOT	
SÉZARY	

MM.

BASSET	} Clinique chirurgicale
BROCQ	
CADENAT	
GATELLIER	
HEITZ-BOYER ...	
MOURE	
QUENU	
SCHWARTZ	
VELTER	

MM.

ECALLE	} Clinique obstétricale
GUÉNIOT	
LE LORIER	
LÉVY-SOLAL	
METZGER	

V — CHARGÉS DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé ...	Éducation physique
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.
RUPPE	Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552211_0071

A MES PARENTS

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR P. CARNOT

A MON MAITRE

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ HENRI BÉNARD

A M. LE PROFESSEUR M. NICLOUX

A M. LE PROFESSEUR NOEL FIESSINGER

A MES MAITRES

M. LE PROFESSEUR F. BEZANÇON.

M. LE PROFESSEUR P. LEREBOULLET.

M. LE PROFESSEUR A. BAUDOUIN.

M. LE PROFESSEUR LÉON BINET.

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ M. MOUQUIN.

M. LE DOCTEUR CH. GANDY.

M. LE DOCTEUR J.-L. ROUX-BERGER.

M. LE DOCTEUR H. STEVENIN.

M. LE DOCTEUR P. PRUVOST.

M. LE DOCTEUR R. BENDA.

A MES AMIS

A NOS COLLABORATEURS

INTRODUCTION

L'étude de l'oxydation de l'alcool dans l'organisme a donné lieu depuis un siècle à de nombreux travaux et à des controverses parfois passionnées.

Notre intention n'est pas d'en faire une fois de plus l'historique complet depuis les recherches de GEPPERT (1887) et de ATWATER et BÉNÉDICT (1902) sur les modifications qu'apporte l'alcool aux échanges respiratoires et aux échanges techniques, démonstration indirecte de son utilisation par l'organisme.

En 1907, N. GRÉHANT, utilisant la méthode de son élève M. NICLOUX, montra que de l'alcool ingéré, inhalé, ou reçu par injection par un animal, seule une très faible partie se retrouvait dans l'organisme, le reste avait disparu, était donc « brûlé » ; la proportion d'alcool brûlé est d'autant plus considérable que la quantité introduite est plus faible : d'une dose de 1 cc. par kg., 97 p. 100 sont détruits dans l'organisme, 3 p. 100 éliminés par le poumon et le rein.

Les recherches de BATTELLI et STERN enfin apportent la démonstration directe, *in vitro*, de l'oxydation de l'alcool par les tissus vivants. Le terme d'alcoolase est créé pour désigner la diastase contenue dans les tissus. On l'appellera plus tard alcooloxydase et actuellement plutôt alcooldéshydrase. La transformation de l'alcool paraît se faire en effet de la façon suivante : déshydrogénation de la molécule d'alcool éthylique en présence d'un accepteur d'hydrogène qui peut être l'oxygène libre ; puis, soit inter-réaction de deux molécules de l'aldéhyde formé (réaction de CANNIZZARO) donnant une molécule d'acide acétique et une molécule d'alcool éthylique, soit oxydation de l'aldéhyde en acide acétique.

Depuis quelques années les recherches se sont multipliées. Mais la plupart des travaux ont porté sur l'alcool introduit dans l'organisme par ingestion. L'intérêt médico-légal a orienté nombre d'auteurs, avec BALTHAZARD et LARUE, vers l'étude de la vitesse avec laquelle l'alcool disparaît du sang. GABBE (1917) et MELLANBY (1919) concluent de leurs recherches qu'après ingestion la concentration de l'alcool dans le sang décroît à vitesse constante à partir du moment où, après absorption intestinale, l'équilibre de répartition est établi entre le sang et les tissus. Les premières recherches de GRÉHANT avaient déjà abouti à ce résultat, celles plus récentes de WIDMARK le confirment.

M. NICLOUX étudiant depuis une quarantaine d'années les divers problèmes concernant le métabolisme de l'alcool a, avec la collaboration de plusieurs de ses élèves, mis au point une technique de dosage extrêmement précise de l'alcool dans le sang et les tissus, et établi définitivement les principales données de cette question.

C'est à son instigation et sous la direction de notre maître M. le Professeur agrégé Henri BÉNARD que nous avons entrepris nos recherches au laboratoire de la Clinique Médicale de l'Hôtel-Dieu avec l'autorisation bienveillante de notre maître, M. le Professeur P. CARNOT, et au laboratoire de Pathologie Expérimentale et Comparée de la Faculté où M. le Professeur FIESSINGER a bien voulu nous prodiguer de nombreuses marques d'intérêt.

Nous avons d'une part appliqué la méthode des perfusions d'organes à l'étude de la consommation de l'alcool dans le parenchyme hépatique et dans le tissu musculaire. D'autre part, mettant à profit la méthode des injections intra-veineuses lentes et continues, nous avons étudié les variations de l'alcoolémie après injection rapide et injection lente d'une solution d'alcool dans les veines.

Dès le début de ces recherches nous avons été frappés par l'importance des facteurs circulatoires dans les variations de l'alcoolémie. Ce sont eux surtout que nous avons

étudiés dans nos recherches par injections intra-veineuses.

Ils nous ont expliqué les difficultés rencontrées dans la perfusion du train postérieur isolé de l'animal.

Nos recherches se trouvent compléter les travaux récents de HAGGARD et GREENBERG, de FLEMINGS et REYNOLDS et de NEWMAN et CUTTING sur les variations de l'alcoolémie après injection intra-veineuse.

On trouvera par ailleurs, exposé dans un mémoire très complet actuellement publié par Mlle E. LE BRETON, tout le problème du métabolisme de l'alcool dont elle a contribué à éclaircir bien des points.

DOSAGE DE L'ALCOOL ÉTHYLIQUE DANS LE SANG (Technique de M. Nicloux)

La méthode de dosage de l'alcool dans le sang que nous avons suivie est celle de M. NICLOUX telle qu'il l'a exposée à la Société de Chimie Biologique en 1931 et en 1934 (1) et telle qu'il a bien voulu la faire exécuter sous son bienveillant contrôle à l'occasion des premières perfusions pratiquées au Laboratoire de Pathologie Expérimentale et Comparée de la Faculté.

Matériel

1° MATÉRIEL DE PRÉLÈVEMENT ET DE CONSERVATION DU SANG

Ampoules en verre de 20 cc. dont on laisse une extrémité ouverte et que l'on prépare en y introduisant 10 cc. d'une solution saturée aqueuse d'acide picrique. On pèse l'ampoule aussitôt avant l'emploi.

Seringue de 5 cc. munie d'une aiguille suffisamment longue pour que, introduite par l'extrémité effilée des ampoules, elle puisse pénétrer jusque dans leur partie large: on évitera ainsi de souiller de sang le col des ampoules au cours du remplissage.

(1) M. NICLOUX. — *Bull. Soc. Chim. Biol.* t. XIII, n° 8, 857-918, 1931. — *Bull. Soc. Chim. Biol.* t. XVI, n° 8, 1314-1332, 1934.

2° MATÉRIEL D'ANALYSE

a) *Appareils.*

Appareil à distillation de SCHLOESING-AUBIN.

Fioles numérotées, bouchant à l'émeri, jaugées à 20 cc., destinées à recueillir le distillat.

Tubes à essai numérotés, bouchant à l'émeri. On les munit à leur partie moyenne d'une bague de caoutchouc destinée à les faire tenir dans les orifices de la plaque recouvrant le bain-marie.

Bain-marie muni d'un régulateur d'OSTWALD à toluène, réglé à 85°.

Jeu de pipettes 2 traits, et de pipettes graduées au 1/100° de cc.

Burettes graduées au 1/100° de cc.

b) *Solutions titrées.*

1) Bichromate de potassium $\text{Cr}_2\text{O}_7\text{K}_2$ (p. mol. : 294,4) : solution A : 4 gr. 262 par litre ; solution 5A : 21 gr. 310 par litre.

2) Sulfate de fer ammoniacal SO_4Fe , $\text{SO}_4(\text{NH}_4)_2$, $6\text{H}_2\text{O}$ (p. mol. : 392,12) : solution : 17 gr. 027 par litre.

3) Permanganate de potassium : MnO_4K (p. mol. : 158,12) : solution : 1 gr. 373 par litre.

1 cc. de la solution A de bichromate correspond à 1 mg. d'alcool.

2 cc. de la solution de sulfate ferreux réduisent 1 cc. de la solution A de bichromate.

La solution de permanganate est équivalente à la solution de sulfate ferreux.

c) *Solution d'acide sulfurique* bouilli ($d=1,84$) étendu de la moitié de son volume d'eau (acide aux 2/3).

Technique

1° PRÉLÈVEMENT DU SANG

Aussitôt prélevé, le sang est introduit dans une ampoule contenant de l'acide picrique. Pour faciliter les opérations ultérieures il est préférable d'introduire dans l'ampoule une quantité de sang aussi voisine que possible de 5 cc. — L'ampoule est aussitôt fermée à la lampe, puis agitée pour éviter que la coagulation ne se fasse en trop gros fragments. Les ampoules peuvent ainsi être conservées plusieurs heures et transportées au laboratoire d'analyse.

Lorsque le dosage ne peut être fait dans les 24 heures, il est utile de conserver les ampoules à la glacière.

Une deuxième pesée de l'ampoule donnera exactement la masse de sang prélevé.

2° DISTILLATION

On sectionne une extrémité de l'ampoule, on la renverse sur le ballon de distillation, on sectionne l'autre extrémité : le contenu s'écoule. On adapte à l'extrémité supérieure de l'ampoule, un petit entonnoir muni d'un court tube de caoutchouc, on effectue aussi le rinçage de l'ampoule avec 50 cc. de solution d'acide picrique saturée. Il faut au besoin détacher à l'aide d'un fil de fer les coagulats adhérents au verre.

On procède alors à la distillation dans l'appareil de SCHLOESING-AUBIN. L'emploi de solution saturée d'acide picrique évite la mousse. On recueille directement le distillat dans une des fioles jaugées de 20 cc. On règle la marche de façon que la distillation de 20 cc. dure environ 3 quarts d'heure. On arrête lorsque le distillat atteint presque le trait de jauge. Avant la fin de la distillation on a

eu soin d'utiliser quelques gouttes arrivant à l'extrémité du tuyau métallique de distillation pour rincer les parois du tube de verre qui le prolonge. On ajuste à 20 cc. avec de l'eau distillée le contenu de la fiole que l'on bouche aussitôt.

3° ESSAI PRÉLIMINAIRE

Recherche de la quantité optima de bichromate à utiliser

Il y a avantage à n'effectuer l'oxydation de l'alcool éthylique qu'en présence d'un faible excès de bichromate de K. Lorsqu'on ne peut prévoir la teneur probable en alcool de l'échantillon à titrer, un essai préliminaire est nécessaire pour évaluer la quantité de bichromate à employer.

Pour cela, on prélève dans un tube à essai 2 cc. de distillat. On ajoute à la burette une petite quantité de la solution titrée au bichromate, puis de l'acide sulfurique. Le mélange s'échauffe. La solution vire au vert-bleu pâle. On ajoute peu à peu de petites quantités de bichromate jusqu'à retour à une teinte vert-jaune persistant au chauffage. On note le volume de bichromate employé. Une règle de trois donne la quantité minima à utiliser pour oxyder l'alcool dans 5 cc. de distillet.

4° OXYDATION DE L'ALCOOL PAR LE BICHROMATE DE K, AU BAIN-MARIE

Dans 2 des tubes à essai à bouchon rodé, on introduit exactement 5 cc. du distillat à étudier. On ajoute 2 cc. 5 d'acide sulfurique à 66,6 p. 100. Le mélange s'échauffe, on le refroidit. On introduit alors un volume connu de la solution titrée de bichromate de K en quantité légèrement supérieure à celle indiquée par l'essai préliminaire, et en quantité différente dans chacun des deux tubes.

Soient a et a' les volumes de solution de bichromate employés.

On procède alors avec les tubes à essai de la façon suivante : « On asseoit fortement le bouchon sur son siège après avoir eu soin d'humecter le rodage avec de l'acide sulfurique. On agite légèrement le tube, de manière à bien mélanger son contenu ; on le place au bain-marie réglé à 85° , et on l'y laisse une heure, la partie où se trouve le liquide étant seule immergée. Après ce temps la réaction est terminée, on retire le tube et on le refroidit ; le contenu doit être vert-jaune, ou jaune s'il s'agit de très petites quantités d'alcool. » (M. NICLOUX).

5° DOSAGE DE L'EXCÈS DE BICHROMATE

« On fait tomber dans le tube même la solution titrée de sulfate ferreux, de telle façon que, le bichromate une fois réduit, elle soit à son tour en petit excès ». Soit b le volume de sulfate ferreux employé pour le 1^{er} tube, b' pour le second.

« On détermine enfin ce léger excès au moyen de la solution de permanganate. » Soit c le volume de permanganate employé (c' pour le second). L'usage d'une solution de permanganate 5 fois plus diluée est utile pour le dosage des très petites quantités d'alcool.

Calculs

Les concentrations des solutions titrées sont telles que la masse d'alcool contenue dans le tube à essai, c'est-à-dire dans 5 cc. de distillat, est :

$$m = a - \frac{b - c}{2} \text{ milligrammes}$$

Les résultats trouvés pour les deux tubes ne doivent pas différer de plus d'un centième de milligramme.

Tout l'alcool de l'échantillon de sang est considéré comme ayant passé dans les 20 cc. de distillat. Cet alcool était contenu dans une masse M de sang. La quantité d'alcool contenue dans 1 gr. de sang est donc :

$$A = \frac{4\text{ m}}{M} \quad \text{mg. par g. (ou g. pour 1.000)}$$

Les alcoolémies que nous avons rapportées dans ce travail sont donc exprimées en grammes pour 1.000 gr. de sang.

Conservation de la teneur en alcool du sang

Nous avons tenu à vérifier si le sang ne fixait pas ou ne transformait pas lentement une partie de l'alcool introduit.

À un volume connu de sang défibriné et glucosé à 1,5 p. 1.000 (tel que celui employé dans nos perfusions d'organes) nous avons ajouté un peu d'eau physiologique contenant 10 p. 100 d'alcool, de façon à obtenir une alcoolémie de l'ordre de 2 gr. p. 1.000. Aussitôt le mélange « homogénéisé », on prélève 5 cc. de sang, mis immédiatement en ampoule, comme pour un prélèvement ordinaire. Le reste du sang est placé à l'étuve à 37° et on y laisse le flacon, débouché, pendant une heure. On fait alors un nouveau prélèvement. Les dosages ont donné les résultats suivants :

Sang fraîchement alcoolisé, 1 gr. 826;

Sang conservé à l'étuve, 1 gr. 822.

La différence est négligeable et de l'ordre des erreurs de dosage.

Expériences de contrôle

Ayant eu à utiliser au cours de nos recherches du sang additionné de cyanure de K et de citrate de Na, nous avons vérifié que cela ne modifiait en rien les résultats des analyses.

Sang témoin	1 gr. 96
Sang cyanuré à 0 gr. 40 p. 1.000....	1 gr. 96

Sang témoin	1 gr. 33
Sang citraté	1 gr. 32

PERFUSION DU FOIE

Dispositif

Pour réaliser la perfusion du foie isolé, nous avons utilisé un dispositif de circulation artificielle comportant les éléments suivants :

1° ÉTUVE. — L'organe à perfuser est placé dans une sorte d'entonnoir de porcelaine sur une plaque de porcelaine perforée de petits orifices. Le tout est entouré d'un gros manchon métallique à double paroi contenant de l'eau maintenue à 38 degrés par un chauffage électrique.

2° SYSTÈME ARTÉRIEL. — Le sang oxygéné est aspiré dans un vase réservoir par une pompe de DALE et SCHUSTER ; il parcourt ensuite un serpentin contenu dans la paroi de l'étuve qui le réchauffe aux environs de 38°, et arrive à l'artère hépatique.

Ce dispositif permet d'envoyer le sang dans l'artère hépatique avec un débit, une pression et un rythme que l'on peut modifier facilement en cours de marche selon les besoins de l'expérience. La pression à la sortie de la pompe est contrôlable à tout instant : le dispositif manométrique est constitué par un simple doigt de gant branché latéralement sur le tube de refoulement de la pompe ; ce doigt de gant est contenu dans un manchon plein d'eau qui communique avec un manomètre à mercure (tube en U) : le niveau du mercure obéit d'une façon suffisamment précise aux oscillations de la pression artérielle.

Ce manomètre permet, en outre, par un contact électrique à niveau réglable placé au-dessus du mercure, d'assurer l'arrêt automatique de la pompe de DALE et SCHUSTER en cas de surpression. L'organe à perfuser est donc à l'abri d'un à-coup d'hypertension et l'expérimentateur se trouve prévenu en pareil cas par l'arrêt de l'appareil.

3° SYSTÈME PORTE. — Le système porte comprend essentiellement une éprouvette à tubulure inférieure déversant son contenu par un tube de caoutchouc vers la veine porte.

Pour amener à cette éprouvette le sang réchauffé et l'y maintenir à un niveau constant, nous ne pouvions pas utiliser la pompe de DALE et SCHUSTER dont le débit était trop limité. Nous avons employé une pompe rotative à galets de BAYLISS aspirant le sang dans le réservoir inférieur et le refoulant, à travers un thermostat à 40°, vers l'éprouvette.

4° CIRCUIT MÉLANGEUR ACCESSOIRE. — Quelques irrégularités dans les résultats des premières expériences nous ont montré que le mélange du sang dans le réservoir inférieur se faisait mal. Comme la pompe de BAYLISS peut avoir un débit considérable, nous l'avons utilisée pour réaliser le brassage du sang dans le réservoir : au lieu d'alimenter seulement l'éprouvette « veine porte » par la pompe marchant au ralenti, nous avons établi au-delà du thermostat, sur le tube amenant le sang à l'éprouvette, une bifurcation : la plus grande partie du sang revient par ce tuyau accessoire au réservoir et seul le « trop plein » alimente l'éprouvette.

5° SYSTÈME SUS-HÉPATIQUE ET PULMONAIRE. — Le sang sortant du foie par la veine sus-hépatique sectionnée, tombe par les orifices de la plaque perforée dans l'entonnoir du bain-marie, est conduit directement à un oxygénateur de BAYLISS et de là retombe dans le réservoir inférieur.

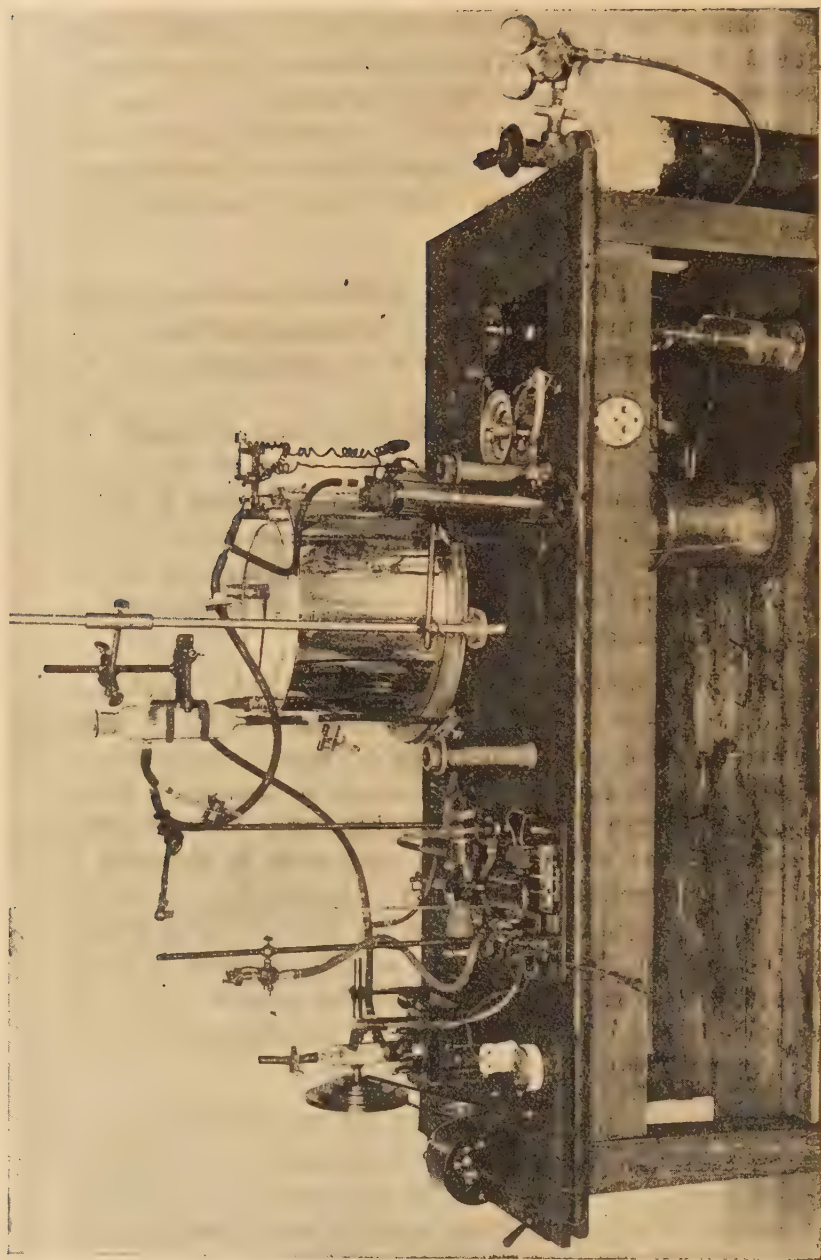


Figure 1 — Vue d'ensemble de l'appareil de perfusion

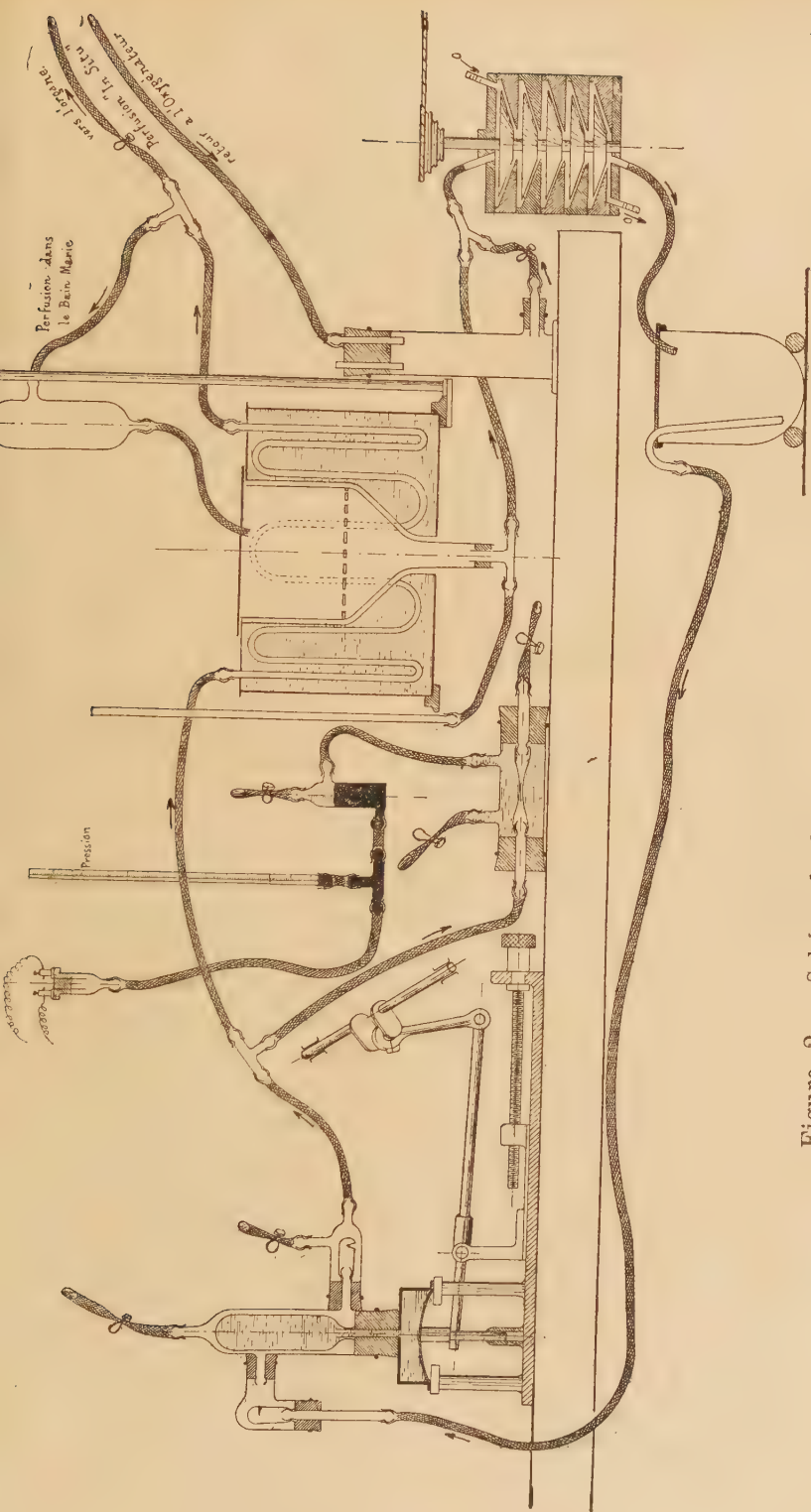


Figure 2 — Schéma du dispositif pour une perfusion du train postérieur (Le circuit mélangeur n'est pas figuré).

A la sortie de l'entonnoir, un tuyau en dérivation terminé par un simple tube manométrique droit vertical permet de surveiller la circulation de retour et d'observer s'il ne se produit pas d'engorgement dans l'entonnoir.

L'alimentation en oxygène est fournie par un obus d'oxygène comprimé suivi d'un appareil de détente et d'un flacon laveur qui permet de régler à volonté le débit gazeux. L'oxygénation du sang peut être aussi complète qu'on le désire : un excès d'oxygène cependant entraîne la formation dans le réservoir inférieur d'une mousse abondante et gênante.

Technique opératoire

Cette technique a été employée et mise au point par notre ami et collaborateur L. DERMER, qui l'a décrite en détail dans sa thèse.

Elle comprend les temps suivants :

RÉCOLTE DU SANG. — Il faut avoir, pour perfuser le foie d'un chien, 1.500 à 2.000 cc. de sang de chien récemment prélevé et défibriné. Nous avons utilisé le plus souvent la saignée d'un ou deux gros chiens en expérience le jour même. Le sang est recueilli dans des ballons contenant des perles de verre et agité jusqu'à défibrination. Il est nécessaire, pour éviter les phénomènes d'imbibition et d'œdème dans l'organe perfusé, d'employer du sang pur non dilué.

Le sang recueilli dans une grande éprouvette est additionné d'un petit volume d'une solution concentrée de glucose et d'alcool éthylique de façon que le mélange définitif contienne environ 2 p. 1000 de chacune de ces substances. Dans les expériences les plus récentes nous avons en outre citraté le sang à 4 p. 1000 afin d'éviter, comme nous le verrons, le lavage préalable de l'organe à l'eau physiologique alcoolisée.

PRÉPARATION DE L'APPAREIL DE PERFUSION. —

Dans les premières expériences nous avons employé le sang non citraté. Il fallait donc, afin d'éviter les coagulations dans le foie perfusé, effectuer un lavage de ce foie à l'eau physiologique. Nous avons alcoolisé à 2 g. p. 1000 cette eau physiologique de lavage de façon que les tissus s'imprègnent rapidement d'alcool, ce qui réduit au minimum le temps d'attente au début de chaque expérience pendant lequel les phénomènes de diffusion se produisent.

Nous chargeons donc l'appareil avec de l'eau physiologique alcoolisée et disposons d'une réserve de 3 ou 4 litres de ce sérum.

Lorsque ultérieurement nous avons employé le sang citraté, nous avons pu supprimer ce temps de lavage et charger directement l'appareil avec environ deux litres de sang citraté, glucosé et alcoolisé.

PRÉLÈVEMENT DU FOIE. —

Nous avons employé pour le chien l'anesthésie par injection intraveineuse de NUMAL : 0 cc. 5 à 0 cc. 7 par kg.

Sans entrer dans les détails de la technique, nous rappellerons que les difficultés consistent à ne pas blesser la veine porte avant l'introduction dans cette veine de la canule de perfusion.

Le canal cholédoque est lié et sectionné.

Aussitôt mises en place les canules artérielle et veineuse, il faut ouvrir rapidement la cavité thoracique, découper aux ciseaux le diaphragme tout autour de la veine cave inférieure, sectionner les ligaments suspenseurs et le méso-hépto-réno-cave, et détacher le foie en sectionnant la veine cave. On porte alors le foie dans l'entonnoir du bain-marie. Le lavage à l'eau physiologique ne dure que quelques minutes : le foie se décolore rapidement et prend une teinte jaune gomme-gutte. Lorsque le liquide de lavage s'écoule sensiblement clair, on arrête la perfusion, on transporte les tuyaux d'aspiration dans le réservoir rempli de sang défibriné, on remet l'appareil en marche. Le circuit sera établi dès que du sang pur sortira de l'en-

tonnoir du bain-marie. On voit pendant ce temps le foie se recolorer par plages rouges rapidement grandissantes et reprendre sa coloration normale.

Dès le début, et souvent pendant le cours de l'expérience, il faut vérifier qu'il ne se produise pas de coudure ni de torsion des vaisseaux du hile, non plus qu'aucune compression des veines sus-hépatiques. Il faut manœuvrer avec une extrême prudence le couvercle du bain-marie pour éviter ces perturbations circulatoires.

Lorsque nous avons employé le sang citraté, la technique s'est trouvée simplifiée ; nous avons conservé cependant un court temps de « lavage » au sang citraté, afin de chasser du foie la plus grande partie du sang qu'il contenait et d'éviter ainsi plus sûrement les coagulations. On laisse ainsi passer à travers le foie 200 à 300 cc. de sang défibriné en recueillant à part le sang qui s'écoule de l'entonnoir. Ce sang, provenant principalement de l'animal opéré, peut être à son tour défibriné et remis en circulation avant la première prise de sang, si l'on craint que la réserve de sang contenue dans le réservoir ne soit insuffisante. On n'est autorisé à cela que si la teneur en alcool du sang avant la première prise n'intervient pas dans l'expérience.

CONDITIONS GÉNÉRALES DES EXPÉRIENCES DE PERFUSION DU FOIE. — Dès le début de nos recherches nous avons dû abandonner la perfusion du foie *in situ* : la survie du train antérieur de l'animal est trop courte, les fuites de sang sont trop considérables et il est impossible de les mesurer avec précision. Les perfusions ont donc été faites sur le foie isolé, placé dans l'entonnoir de l'étuve.

Les conditions expérimentales que nous avons réunies, se rapprochent des conditions physiologiques normales par les points suivants :

1° Perfusion du foie séparé de l'organisme depuis seulement quelques minutes et dont la circulation n'a été interrompue que de très courts instants.

2° Maintien de l'organe dans une enceinte à 38°, en atmosphère sensiblement saturée de vapeur d'eau.

3° Bonne oxygénation du sang artériel.

4° La circulation artérielle et la circulation porte sont maintenues à des tensions voisines des pressions normales ; la circulation artérielle est pulsatile.

5° La totalité du sang circulant est brassée en permanence en une circulation autonome ; sa masse est de l'ordre de la masse sanguine du chien.

Les différences avec l'état physiologique ne sont cependant pas encore négligeables :

1° Suppression de l'innervation : c'est l'écueil de toutes les perfusions *in vitro*.

2° Ligature du canal cholédoque : la bile excrétée peut néanmoins s'accumuler dans la vésicule.

3° Hyperglycémie : inévitable dans les perfusions de foie.

4° Oxygénation excessive du sang veineux porte : elle est ici égale à celle du sang artériel. Cet apport d'oxygène supplémentaire ne peut, nous semble-t-il, qu'augmenter les phénomènes d'éthyloxydation. L'insuffisance d'oxygène perturbe bien davantage les résultats expérimentaux, comme nous le verrons.

5° Lavage du foie avec une solution chlorurée isotonique et alcoolisée à 2 p. 1000 : c'est là *a priori* l'un des points les plus critiquables de nos expériences. Nous avons réduit au minimum la durée de ce temps de lavage nécessité par le danger de coagulation du sang propre de l'animal. Outre des modifications de débit, les thromboses localisées provoquent de telles perturbations dans la circulation intra-hépatique que toute étude quantitative sur une substance étrangère contenue dans le sang circulant devient dès lors impossible. Nous avons persisté long-

temps dans la technique du lavage à l'eau physiologique avant d'employer le sang citaté, redoutant d'ajouter encore au sang circulant une substance qui pourrait être toxique, ou tout au moins pourrait modifier le métabolisme de l'alcool dans le foie, et aussi parce que nous tenions à établir la comparaison entre la technique du lavage et la technique du sang citaté. Nous avons pu vérifier ainsi que l'adjonction de citrate de sodium ne modifiait en aucune façon aucun des résultats. Ceci prouve que le lavage à l'eau physiologique ne lèse pas de façon grave les cellules hépatiques. D'autre part la simplification de technique qu'apporte le citrate de soude doit nous en faire dorénavant préférer l'emploi.

6° Emploi de sang défibriné. Ce sont encore les craintes de coagulations qui nous ont fait préférer le sang défibriné, sans aucun inconvénient apparent d'ailleurs.

7° Emploi de sang provenant d'un ou deux autres chiens. Nous n'avons trouvé à cela non plus aucun inconvénient ; nous n'avons notamment observé aucune turgescence spéciale du foie qui puisse être comparée à la turgescence passagère des muscles du train postérieur au début d'une perfusion.

Dans l'ensemble les conditions que nous avons ainsi trouvées facilement réalisables au Laboratoire de Pathologie Expérimentale et Comparée de la Faculté, nous ont paru présenter des avantages considérables : ceux de pouvoir perfuser des organes dans des conditions toujours aussi semblables que possible les unes aux autres, et de conserver le contrôle des principaux facteurs expérimentaux et le moyen de les mesurer.

CHIEN N 1

Perfusion du foie par artère hépatique et veine porte. Foie isolé.

Lavage à l'eau physiologique alcoolisée à 2 p. 1.000.

Sang circulant alcoolisé à 2 p. 1.000.

— glucosé à 2 p. 1.000. — Volume : 1.900 cc.

Première prise de sang 8 minutes après le début de la perfusion.

Temps	Alcoolémie g. p. 1000
0 min. Première prise.	1,401
20 min. Deuxième prise.	1,241
82 min. Troisième prise.	0,877
83 min. Foie hors circuit : étude des pertes à vide.	
132 min. Prise de sang.	0,857

Consommation d'alcool par kg. de foie et par heure :

20 premières minutes.	2 gr. 16
32 minutes suivantes.	1 gr. 77
30 dernières minutes.	1 gr. 36

A vide la perte par heure est de : 0 gr. 045 pour la totalité du sang circulant.

CHIEN N 2

Perfusion du foie par artère hépatique et veine porte. Foie isolé.

Lavage à l'eau physiologique alcoolisée à 2 p. 1.000.

Sang circulant alcoolisé à 2 p. 1.000.

— glucosé à 2 p. 1.000.

Volume : 1.880 cc. au début, 1.400 cc. à la fin.

Première prise de sang 10 minutes environ après le début de la perfusion.

Temps	Alcoolémie g. p. 1000
0 min. Première prise.	1,880
20 min. Deuxième prise.	1,795
40 min. Troisième prise.	1,718
60 min. Quatrième prise.	1,645
Arrêt de l'oxygénateur (court-circuité).	
90 min. Cinquième prise.	1,539
120 min. Sixième prise.	1,450
150 min. Septième prise.	1,400

Consommation d'alcool par kg. de foie et par heure :

0 à 20 min.	1 gr. 02
20 à 40 min.	0 gr. 924
40 à 60 min.	0 gr. 878
60 à 90 min.	0 gr. 830

Arrêt de l'oxygénateur.

90 à 120 min.	0 gr. 210
120 à 150 min.	0 gr. 400

Poids du foie : 400 gr.

CHIEN N 3 (*hydrosulfite*).

Perfusion du foie par artère hépatique et veine porta. Foie isolé.

Lavage à l'eau physiologique alcoolisée à 2 p. 1000.

Sang circulant alcoolisé à 2 p. 1.000.

— glucosé à 2 p. 1.000. — Volume : 1.500 au début.

Première prise de sang 10 minutes environ après le début de la perfusion

Temps	Alcoolémie g. p. 1000
0 min. Première prise.	1,778
15 min. Deuxième prise.	1,460
30 min. Troisième prise.	1,355

Arrêt de l'oxygénateur, addition au sang circulant d'une solution d'hydrosulfite de sodium : 800 mgr, dans 10 cc. d'une solution de carbonate de soude à 5 p. 100.

Temps

57 min. Quatrième prise.	1,361
72 min. Cinquième prise.	1,328
97 min. Sixième prise.	1,325

Remise en marche de l'oxygénateur.

106 min. Septième prise.	1,279
120 min. Huitième prise.	1,265
141 min. Neuvième prise.	1,220

Consommation d'alcool par kg. de foie et par heure :

0 à 15 min.	2 gr. 4
15 à 30 min.	0 gr. 775
57 à 72 min.	0 gr. 20
72 à 97 min.	0 gr. 00
106 à 120 min.	0 gr. 11
120 à 141 min.	0 gr. 24

Poids du foie : 800 gr.

CHIEN N 4 (hydrosulfite).

Perfusion du foie par artère hépatique et veine porte. Foie isolé.

Lavage à l'eau physiologique alcoolisée à 2 p. 1.000.

Sang circulant alcoolisé à 2 p. 1.000.

— glucosé à 2 p. 1.000. — Volume : 650 à la fin.

Première prise de sang 8 minutes après le début de la perfusion.

Temps	Alcoolémie g. p. 1000
0 min. Première prise.	1,873
5 min. Débit 150 cc.-min.	
15 min. Deuxième prise.	1,795
25 min. Débit 140 cc.-min.	
30 min. Troisième prise.	1,737
34 min. Hydrosulfite.	
40 min. Quatrième prise.	1,739
45 min. Débit 267 cc.-min.	
55 min. Cinquième prise.	1,697
56 min. Oxygénation.	

62 min.	Sixième prise.	1,705
	Débit 168 cc.-min.	
77 min.	Septième prise.	1.606
	Débit 180 cc.-min.	
92 min.	Huitième prise.	1,520
	Débit 151 cc.-min.	
107 min.	Neuvième prise.	1,445
118 min.	Débit 90 cc.-min.	
122 min.	Dixième prise.	1,341
Poids du foie : 636 gr.		

CHIEN F I (*dinitrophénol*).

Perfusion du foie par la veine porte *seule*. Foie isolé.

Lavage à l'eau physiologique alcoolisée à 2 p. 1000.

— — — glucosée à 2 p. 1000.

Sang circulant alcoolisé à 2 p. 1.000.

— — — glucosé à 2 p. 1.000. — Volume : 1.100.

Première prise de sang 18 minutes après le début de la perfusion.

Temps	Alcoolémie g. p. 1000
0 min. Première prise.	1,407
Débit veineux 104 cc.-min., pression 20 cm. d'eau.	
15 min. Deuxième prise.	1,344
32 min. Troisième prise.	1,200
35 min. Débit 140 cc.-min.	
45 min. Quatrième prise.	1,13

48 min. Addition dans le réservoir de 30 cc. physiologique contenant 0 gr. 03 de dinitrophénol.

60 min. Cinquième prise. 1,085

75 min. Sixième prise (débit 140 cc.-min.). 0,96

90 min. Septième prise. 0,822

105 min. Huitième prise. 0,728

Poids du foie : 400 gr.

Consommation horaire 0 gr. 39 p. 1.000.

Consommation horaire 0 gr. 43 p. les 1.100 cc. de sang.

Consommation horaire 1 gr. 08 par kilogr. de foie et par heure.

Correction d'évaporation 0 gr. 10.

Consommation corrigée 0 gr. 98 par kilogr. de foie et par heure.

CHIEN F 2 (*dinitrophénol*). — (Poids : 17 kgs)

Perfusion du foie, artère et veine porte. Foie isolé.

Lavage à l'eau physiologique alcoolisée à 2 p. 1.000.

— — glucosée à 2 p. 1.000.

Sang circulant alcoolisé à 2 p. 1.000.

— glucosé à 2 p. 1.000. — Volume : 1.450.

1^{re} prise de sang 30 minutes après le début de la perfusion.

Temps	Alcoolémie g. p. 1000
-------	--------------------------

0 min. Première prise.	1,57
17 min. Deuxième prise (torsion probable à ce moment de la veine porte).	1,39
30 min. Troisième prise.	1,51
45 min. Quatrième prise.	1,47
48 min. Addition de 0 gr. 060 de dinitrophénol en solution dans 15 cc. d'eau physiologique.	
60 min. Cinquième prise.	1,44
70 min. On constate que le débit veineux est très mauvais.	

Détorsion de la veine porte.

75 min. Sixième prise.	1,15
100 min. Septième prise.	0,86
120 min. Huitième prise.	0,69

On arrête volontairement le débit veineux pour juger de la consommation dans ces conditions.

135 min. Neuvième prise.	0,70
--------------------------	------

Poids du foie : 545 gr.

Débit artériel : 160 cc. min.

Chute moyenne de l'alcoolémie par heure	0 gr. 63
---	----------

Quantité d'alcool oxydé par heure	0 gr. 91
-----------------------------------	----------

Quantité d'alcool oxydé par kg. de foie, à l'heure	1 gr. 70
--	----------

Correction d'évaporation	0 gr. 075
--------------------------	-----------

Quantité d'alcool oxydé par kg. de foie, à l'heure (corrigée)	1 gr. 625
--	-----------

CHIEN F 3 (*dinitrophénol*). — (Poids : 5 kgs)

Perfusion du foie, artère et veine porte. Foie isolé.
Lavage à l'eau physiologique alcoolisée à 2 p. 1.000.
— — — glucosée à 2 p. 1.000.

Sang circulant alcoolisé à 2 p. 1.000.
— glucosé à 2 p. 1.000. — Volume : 1.400.

Première prise de sang 15 minutes après le début de la perfusion.

Temps	Alcoolémie g. p. 1000
0 min. Première prise.	1,305
Débit 105 cc. par min. (veine porte).	
Pression 25 cm. d'eau.	
On augmente le débit par libération d'une compression de la veine sus-hépatique.	
20 min. Deuxième prise.	1,087
30 min. Troisième prise.	0,967
Débit 333 cc. par min. (veine Porte).	
45 min. Quatrième prise.	0,794
60 min. Cinquième prise.	0,642
66 min. Dinitrophénol, 0 gr. 040.	
70 min. Même débit.	
75 min. Sixième prise.	0,514
83 min. Débit. 275 cc.-min.	
90 min. Septième prise.	0,351
97 min. Débit 230 cc.-min.	
105 min. Huitième prise.	0,222
112 min. Débit 150 cc.-min.	
120 min. Neuvième prise.	0,105
Débit 120 cc.-min.	
Débit artériel : 140 cc.-min.	
Pression artérielle : 6 cm. de Hg.	
Poids du foie : 575 gr.	
Chute moyenne de l'alcoolémie par heure	0 gr. 65
Quantité d'alcool oxydé par heure	0 gr. 91
Quantité d'alcool oxydé par heure et par kg. de foie	1 gr. 58
Correction d'évaporation	0 gr. 07
Quantité d'alcool oxydé (corrigée) par heure	1 gr. 51

CHIEN F 4 (cyanure). — (Poids : 5 kgs).

Perfusion du foie, artère et veine porte (Foie isolé).

Lavage à l'eau physiologique alcoolisée à 2 p. 1000.

— — — glucosée à 2 p. 1.000.

Sang circulant alcoolisé à 2 p. 1.000.

— — — glucosé à 2 p. 1.000. — Volume : 1.450.

Première prise de sang 23 minutes après le début de la perfusion.

Temps	Alcoolémie g. p. 1000
0 Première prise.	1,50
15 min. Deuxième prise.	1,37
30 min. Troisième prise.	1,255
37 min. Débit veineux : 273 cc.-min.	
45 min. Quatrième prise.	1,145
61 min. Cinquième prise.	1,005
Interruption de la perfusion pendant 20 min. : rupture des tubes de la pompe de BAYLISS.	
69 min. Reprise de la perfusion. Perte de sang, 100 cc. environ.	
La circulation artérielle a été maintenue.	
71 min. Cyanure, 0 gr. 30 (à 90 %) en solution dans 9 cc. de sérum physiologique.	
75 min. Sixième prise.	0,90
82 min. Débit veineux : 200 cc.-min.	
90 min. Septième prise.	0,83
105 min. Huitième prise.	0,79
120 min. Neuvième prise.	0 79
122 min. Débit : 200 cc.-min. Pression veineuse : 20 cm. d'eau.	
Débit artériel : 54 cc.-min.	
Pression artérielle : 7 cm. Hg.	
Poids du foie : 500 gr.	
Chute moyenne de l'alcoolémie par heure	0 gr. 49
Quantité d'alcool oxydé par heure	0 gr. 71
Quantité d'alcool oxydé par heure et par kg. de foie	1 gr. 42
Correction d'évaporation par heure et par kg. de foie	0 gr. 08
Quantité d'alcool oxydé (corrigée) par heure et par kg. de foie	1 gr. 34

(CHIEN F 5 (*cyanure, hyposulfite*). — (Poids : 13 kgs)

Perfusion du foie, artère et veine porte (Foie isolé).

Lavage à l'eau physiologique alcoolisée à 2 p. 1.000.

— — — glucosée à 2 p. 1.000.

Incident au cours du lavage : Désarmorage de la veine porte ; quelques bulles d'air.

Sang circulant alcoolisé à 2 p. 1.000.

— — — glucosé à 2 p. 1.000. — Volume : 1.400.

Première prise de sang 14 minutes après le début de la perfusion.

Temps.	Alcoolémie g. p. 1000
0 Première prise.	1,683
11 min. Débit veineux : 84 cc.-min. (bulles d'air).	
17 min. Deuxième prise.	1,547
18 min. Débit veineux : 95 cc.-min.	
21 min. Débit total (sous l'oxygénateur) : 135 cc.-min.	
30 min. Troisième prise.	1,420
33 min. Prise de sang artériel pour dosage d'oxygène : 0 cc. 20 par cc.	
35 min. Prise de sang sus-hépatique pour dosage d'oxygène : 0 cc. 13 par cc.	
37 min. Débit total : 175 cc.-min. (sous l'oxygénateur).	
41 min. Quatrième prise.	1,344
42 min. Cyanure, 0 gr. 30 (à 90 %) dans 9 cc. eau physiologique.	
52 min. Cinquième prise.	1,177
67 min. Sixième prise.	1,242
70 min. Prise de sang artériel pour dosage d'oxygène : 0 cc. 04 par cc.	
73 min. Prise de sang sus-hépatique pour dosage d'oxygène : 0 cc. 00 par cc.	
74 min. Débit total (sous l'oxygénateur) : 160 cc.-min.	
80 min. Débit veineux : 120 cc. d'où débit artériel 40 cc.-min.	
83 min. Septième prise.	1,257
90 min. Hyposulfite : 1 gr. 50 dans eau physiologique.	
101 min. Huitième prise.	1,181
119 min. Neuvième prise.	1,081
131 min. Dixième prise.	1,078
140 min. Prise de sang artériel pour oxygène : 0 cc. 17 par cc.	
145 min. Prise de sang sus-hépatique pour oxygène : 0 cc. 105 par cc. Débit total : 150 cc.	
156 min. Onzième prise.	0,961

Débit artériel : 40 cc.-min.

Pression artérielle : 9 cm. Hg.

Pression veineuse : 25 cm. eau.

Volume de sang récupéré dans l'appareil : 1.100 cc.

Poids du foie : 650 gr.

	Avant cyanure	Pendant cyanure	Après hyposulfite
Chute moyenne de l'alcoolémie par heure.	0 gr. 52	0 gr. 00	0 gr. 24
Quantité d'alcool oxydé par heure.	0 gr. 73	0 gr. 00	0 gr. 32
Quantité d'alcool oxydé par par heure et par kg. de foie.	0 gr. 12	0 gr. 00	0 gr. 49
Correction d'évaporation.	0 gr. 06	»	0 gr. 06
Quantité d'alcool oxydé par kg. de foie et par heure (corrigée).	1 gr. 06	»	0 gr. 43

CHIEN F 6 (cyanure, hyposulfite). — (Poids : 10 kgs)

Perfusion du foie, artère et veine porte (Foie isolé).

Lavage à l'eau physiologique alcoolisée à 2 p. 1.000.

glucosée à 2 p. 1.000.

Sang circulant alcoolisé à 2 p. 1.000,

glucosé à 2 p. 1.000. — Volume : 1.600.

Première prise de sang 20 minutes après le début de la perfusion.

Temps.	Alcoolémie g. p. 1000
0 Première prise.	1,66
8 min. Débit veineux : 150 cc.-min. Débit artériel : 30 cc.-min.	
9 min. Prise pour oxygène sang artériel : 0 cc. 222 par cc.	
11 min. Prise pour oxygène sang sus-hépatique : 0 cc. 192 par cc.	
15 min. Deuxième prise.	1,575
30 min. Troisième prise.	1,47
40 min. Déblocage de l'oxygénateur arrêté depuis un temps indéterminé.	
45 min. Quatrième prise.	1,35
46 min. Cyanure 0 gr. 35 dans 10 cc. eau physiologique.	
54 min. Débit veineux : 240 cc.-min. Débit artériel : 70 cc.-min.	

60 min.	Cinquième prise.	1,31
75 min.	Sixième prise.	1,225
84 min.	Prise pour oxygène sang artériel : 0 cc. 25.	
86 min.	Prise pour oxygène sang sus-hépatique : 0 cc. 235.	
88 min.	Débit veineux : 170 cc.-min.	
	Débit artériel : 70 cc.-min.	
90 min.	Septième prise.	1,17
92 min.	Hyposulfite 1 gr. 50 dans 10 cc. eau physiologique.	
105 min.	Huitième prise.	1,105
120 min.	Neuvième prise.	1,06
135 min.	Dixième prise.	1,025
143 min.	Prise pour oxygène, sang artériel : 0 gr. 245.	
145 min.	Prise pour oxygène, sang sus-hépatique : 0 gr. 23	
146 min.	Débit veineux : 133 cc.-min.	
	Débit artériel : 53 cc.-min.	
150 min.	Onzième prise.	0,99
165 min.	Douzième prise.	0,96
	Pression artérielle : 12 cm. Hg.	
	Pression veineuse : 20 cm. eau.	
	Poids du foie : 480 gr.	

	Avant cyanure	Pendant cyanure	Après hyposulfite
Chute moyenne de l'alcoolémie par heure.	0 gr. 43	0 gr. 180	0 gr. 143
Quantité d'alcool oxydé par heure	0 gr. 69	0 gr. 29	0 gr. 22
Quantité d'alcool oxydé par heure et par kg. de foie.	1 gr. 43	0 gr. 60	0 gr. 46
Correction d'évaporat. par heure et par kg. de foie. •	0 gr. 08	0 gr. 08	0 gr. 08
Quantité d'alcool oxydé par heure et par kg. de foie (corrigée).	1 gr. 35	0 gr. 52	0 gr. 38

CHIEN F 7 (cyanure, hyposulfite). — (Poids : 12 k. 500)

Perfusion du foie, artère et veine porte. Foie isolé.

Lavage à l'eau physiologique alcoolisée à 2 p. 1.000.
glucosée à 2 p. 1.000.

Sang circulant alcoolisé à 2 p. 1.000.

glucosé à 2 p. 1.000. — Volume : 1.700.

Première prise de sang 25 minutes après le début de la perfusion.

Temps.	Alcoolémie g. p. 1000
0 Première prise.	1,59
15 min. Deuxième prise.	1,425
22 min. Prise pour oxygène sang artériel : 0 cc. 185 par cc.	
24 min. Prise pour oxygène sang sus-hépatique : 0 cc. 142 par cc.	
25 min. Débit veineux : 328 cc.-min.	
Débit artériel : 90 cc.-min.	
30 min. Troisième prise.	1,285
45 min. Quatrième prise.	1,11
47 min. Cyanure 0 gr. 40 dans 10 cc. eau physiologique.	
60 min. Cinquième prise.	0,935
61 min. Panne de courant électrique.	
64 min. Reprise.	
76 min. Sixième prise.	0,895
80 min. Débit veineux 257 cc.-min.	
Débit artériel 103 cc.-min.	
Ox. sang artériel 0 gr. 187.	
Ox. sang sus-hépatique 0 gr. 20.	
90 min. Septième prise.	0,885
94 min. Hyposulfite 2 gr. dans 20 cc. eau physiologique.	
105 min. Huitième prise.	0,870
120 min. Neuvième prise.	0,84
126 min. Prise pour oxygène sang artériel : 0 cc. 1675.	
Prise pour oxygène sang veineux : 0 cc. 140.	
130 min. Débit veineux : 90 cc.-min.	
Débit artériel : 105 cc.-min.	
136 min. Dixième prise.	0,775
155 min. Onzième prise.	0,675
170 min. Douzième prise.	0,655
Poids du foie : 730 gr.	

	Avant cyanure	Pendant cyanure	Après hyposulfite
Chute moyenne de l'alcoolémie par heure.	0 gr. 64	0 gr. 087	0 gr. 21
Quantité d'alcool oxydé par heure	1 gr. 09	0 gr. 15	0 gr. 346
Quantité d'alcool oxydé par heure et par kg. de foie.	1 gr. 49	0 gr. 20	0 gr. 475
Correction d'évaporat. par heure et par kg. de foie.	0 gr. 05	0 gr. 05	0 gr. 05
Quantité d'alcool oxydé par heure et par kg. de foie (corrigée).	1 gr. 44	0 gr. 15	0 gr. 425

CHIEN F 8 (*Etude sur la consommation de l'appareil à vide*)

(Sang citraté). — (Poids : 11 kgs).

Perfusion veine porte seule. Foie isolé.

200 cc. de sang sont utilisés au début pour chasser du foie le sang coagulable du chien.

Sang circulant alcoolisé à 2 p. 1.000 ; glucosé à 2 p. 1.000 ; citraté à 5 p. 1.000. — Volume : 1000.

Première prise 20 minutes après le début de la perfusion.

Temps.	Alcoolémie g. p. 1.000
0 " Première prise.	1,265
4 min. Débit : 150 cc.-min.	
15 min. Deuxième prise.	1,13
20 min. Débit : 75 cc.-min.	
On élève la pression veineuse à 20 cm.	
Débit : 120 cc.-min.	
30 min. Troisième prise.	0,93
45 min. Quatrième prise.	0,795
50 min. Débit : 200 cc.-min.	
60 min. Cinquième prise.	0,68
62 min. Arrêt de la perfusion du foie.	
Marche à vide de l'appareil.	
77 min. Sixième prise.	0,629
90 min. Septième prise.	0,624
105 min. Huitième prise.	0,621
120 min. Neuvième prise.	0,598

Poids du foie : 415 gr. (foie saigné).

Sang récupéré : 1 litre.

	Foie	Appareil
Chute moyenne de l'alcoolémie par heure.	0 gr. 60	0 gr. 04
Quantité d'alcool disparu par heure.	0 gr. 60	0 gr. 04
Quantité d'alcool oxydé par kg. de foie.	1 gr. 45	
Quantité d'alcool oxydé par kg. de foie (corrigée).	1 gr. 35	

Analyse des résultats obtenus

CORRECTIONS D'ÉVAPORATION

L'étude de la marche « à vide » de l'appareil était nécessaire pour juger des pertes possibles d'alcool qui se produisent surtout par évaporation, puisque le sang sus-hépatique coule au contact d'une surface de porcelaine chauffée à 38°, et traverse le filtre en gouttes ou en minces filets.

Dans l'expérience N 1 comme dans l'expérience F 8 la perfusion à vide a fourni des résultats du même ordre de grandeur : l'appareil consomme environ 0 gr. 04 d'alcool à l'heure pour la totalité du sang circulant.

Nous verrons à propos des perfusions de train postérieur que cette perte ne se produit pas lorsqu'on établit le court-circuit en adaptant bout-à-bout le tube afférent artériel et le tube afférent veineux menant à l'oxygénateur. C'est donc bien à l'évaporation dans l'entonnoir qu'il faut incriminer la perte de 0 gr. 04 d'alcool à l'heure.

PHÉNOMÈNES DE DIFFUSION

Toute la question du métabolisme de l'alcool dans l'organisme est, nous l'avons vu, dominée par deux ordres de facteurs : des phénomènes physiques : répartition et diffusion : de l'alcool, — des phénomènes biochimiques : déshydrogénation et oxydation.

La riche vascularisation du foie, les rapports intimes de ses cellules avec le courant sanguin, permettent à l'équilibre de diffusion de s'établir rapidement dans cet organe. Les trois premières expériences de M. NICLOUX

ont montré une chute plus rapide de l'alcoolémie dans les vingt premières minutes de perfusion ; cette baisse peut s'expliquer par les phénomènes de diffusion :

Soit par exemple un foie de 500 grammes perfusé avec 1 l., 500 de sang alcoolisé à 2 gr. p. 1.000. En l'absence de lavage préalable à l'eau physiologique alcoolisée, on peut admettre approximativement que la répartition des 5 grammes d'alcool dans les $500 + 1.500 = 2.000$ g. de matière va aboutir à une concentration de 1 gr. 5 pour 1.000. Cette concentration restera plus élevée si le foie a été partiellement imprégné d'alcool par le lavage préalable à l'eau physiologique alcoolisée. C'est bien là en effet l'ordre de grandeur des phénomènes que nous avons observés.

Nous avons donc systématiquement laissé s'écouler une demi-heure environ entre le début de la perfusion et la première prise de sang. L'expérience a été ensuite prolongée parfois deux heures ou même trois heures et dans ces conditions la capacité d'éthyloxydation du foie n'a généralement plus fléchi.

L'importance de ces phénomènes de diffusion et leur durée très longue dans les perfusions de train postérieur sont, comme nous le verrons, autrement gênantes pour l'interprétation des résultats expérimentaux.

OXYDATION DE L'ALCOOL ÉTHYLIQUE DANS LE FOIE PERFUSÉ

Lorsqu'on envisage l'ensemble des résultats obtenus au cours des perfusions de foie isolé, avant toute adjonction de substance toxique, on est frappé par le caractère de la variation de l'alcoolémie : elle baisse de quantités égales dans des temps égaux, elle décroît proportionnellement au temps, les courbes représentatives sont des lignes droites. Donc dans les conditions où nous avons opéré, la variation de l'alcoolémie n'est fonction ni de variations assez importantes de débit, ni des variations de pression artérielle ou veineuse, ni surtout, c'est là le point

capital, de la teneur du sang en alcool. Perfusé avec du sang alcoolisé convenablement oxygéné, le foie d'un animal brûle une quantité déterminée d'alcool à l'heure.

Il est donc intéressant de comparer les foies des divers animaux étudiés et de rapporter les résultats au kilogramme de tissu hépatique. Ce poids ne peut être évidemment déterminé avec grande précision ; nous avons pesé le foie en fin d'expérience avec le sang qu'il contient.

L'ensemble de nos expériences sur les chiens nous ont donné les consommations suivantes exprimées en grammes d'alcool détruit par kilogramme de foie et par heure :

0,98 - 1,625 - 1,51 - 1,34 - 1,06 - 1,35 - 1,44 - 1,35

Il est manifeste que ces nombres gravitent autour de la consommation moyenne de 1 gr. 35 par kilogramme de foie et par heure.

En résumé, dans des conditions expérimentales aussi identiques que possible, les foies de huit chiens ont montré une capacité d'éthyloxydation qui paraît dans de très larges mesures :

- indépendante du temps écoulé,
- indépendante de la concentration du sang en alcool,
- assez peu variable d'un chien à l'autre et de l'ordre de 1 gr. 35 par kg. de foie et par heure.

Ce résultat est en rapport avec ce que plusieurs auteurs ont constaté sur l'animal ou chez l'homme : l'organisme entier détruit des quantités égales d'alcool en des temps égaux.

L'explication en est fournie, comme nous l'avons vu, par le mécanisme de la réaction diastasique de déshydrogénation de l'alcool éthylique.

Il est particulièrement intéressant de rapprocher nos résultats de ceux obtenus récemment par Mlle E. LE BRETON (1) par la méthode des coupes de Warburg. Cette

(1) E. LE BRETON. — Microtechnique nouvelle pour l'étude quantitative de l'oxydation de l'alcool par les tissus *in vitro*. — C. R. Soc. Biol., 1934, cxviii, 64.

méthode consiste à placer des coupes d'organes dans une solution de Ringer en présence d'un accepteur d'hydrogène : air, oxygène pur, bleu de méthylène, — ou encore dans du sang défibriné en présence de l'air atmosphérique. Ces recherches faites sur le foie du lapin donnent des consommations d'alcool à l'heure et par kilogramme de foie du même ordre de grandeur que le nôtre, variant de 0 gr. 800 à 2 gr. suivant les conditions expérimentales (les chiffres les plus élevés sont obtenus en présence de sang défibriné).

ROLE DES DÉBITS

La variation d'alcoolémie apparaît nettement indépendante des débits artériel et veineux, tout au moins autant que l'apport d'oxygène demeure suffisant.

Nous constatons par exemple dans l'expérience F 5 que le débit veineux, d'abord gêné par suite de la pénétration accidentelle de quelques bulles d'air, est allé en s'améliorant (il augmente de 60 % dans la première 1/2 heure) : l'alcoolémie baisse néanmoins avec une vitesse constante pendant toute la première heure.

Dans l'expérience F 8 (sang citraté), cinq minutes après la deuxième prise de sang, on augmente brusquement la pression veineuse et le débit passe de 75 à 120 cc. par minute : la courbe d'alcoolémie n'enregistre pas la variation. Peu après, le débit augmente spontanément et atteint 200 cc.-minute à la 47^e minute : la consommation d'alcool reste constante.

Dans l'expérience F 3 nous voyons le débit veineux décroître régulièrement au cours de la deuxième heure d'expérience depuis 330 cc.-minute jusqu'à 120 cc.-minute : ici encore l'alcoolémie baisse régulièrement sans modification.

Toutefois, lorsque le débit de la veine porte devient par trop déficient, il n'en est plus de même. C'est le cas de l'expérience F 2 où une torsion, passée d'abord ina-

perçue, de la veine porte a bloqué presque complètement la circulation porte pendant 45 à 50 minutes.

La consommation d'alcool pendant ce temps s'est trouvée réduite à 0 gr. 38 d'alcool par kilogramme et par heure. Il est probable que la quantité d'oxygène apportés par l'artère hépatique seule n'était pas ici suffisante pour maintenir le rendement de la réaction.

L'absence de dosage d'oxygène dans cette expérience ne nous permet pas de conclure avec certitude.

ROLE DE L'OXYGÈNE

Le rôle de l'oxygène peut être étudié de diverses façons.

1° *Arrêt du courant d'oxygène*, ou mieux mise hors circuit de l'oxygénateur. Ceci a été fait dans l'expérience N 2. On voit la consommation d'alcool baisser de 0 gr. 870 par kilogramme et par heure avant l'arrêt à

0,830 dans la première demi-heure qui suit l'arrêt de l'oxygénateur,

0,710 dans la deuxième demi-heure qui suit l'arrêt de l'oxygénateur,

0,400 dans la troisième demi-heure qui suit l'arrêt de l'oxygénateur.

Ce procédé très facile n'est cependant pas satisfaisant, car il reste sous l'oxygénateur un volume d'environ 1.200 à 1.500 cc. de sang oxygéné auquel vient se mêler lentement le sang veineux de retour, lui-même incomplètement réduit. Le sang ne devient asphyxique qu'après une période de transition d'au moins une demi-heure.

2° *L'addition d'hydrosulfite de sodium* à la réserve de sang est nécessaire concurremment à l'arrêt de l'oxygénation ; elle donne en effet une réduction quasi instantanée du sang et cette réduction sera ultérieurement réversible. C'est ce qui a été fait dans les expériences N 3 et N 4 par MM. M. NICLOUX et H. BÉNARD. Le blocage a été maintenu trente minutes la première fois, vingt minutes la deuxième. Les dosages montrent que pendant ce temps d'anoxémie la teneur en alcool du sang a à peine fléchi.

Cette très légère diminution peut d'ailleurs être imputée d'une part à l'évaporation dans le bain-marie, d'autre part et surtout au retour dans le réservoir d'une certaine quantité de sang contenu dans les capillaires du foie, et dont la teneur en alcool avait diminué avant que n'arrive le sang hydrosulfité.

Pratiquement la consommation d'alcool peut être considérée comme nulle pendant le temps de perfusion au sang hydrosulfité.

La reprise de l'éthyloxydation est médiocre dans l'expérience N₂ où la technique de réoxygénation n'était pas tout à fait au point ; on la voit par contre repartir avec une intensité égale et même légèrement supérieure à celle du début presque aussitôt après la réoxygénation dans l'expérience N 3.

ACTION DU 1-2-4 DINITROPHÉNOL

Le dinitrophénol a, comme on sait, la propriété d'augmenter les oxydations tissulaires. Nous avons cherché si, introduit dans la circulation artificielle, il augmentait la consommation d'alcool par le foie.

Dans les expériences F 1 et F 3, la consommation n'a pas sensiblement varié après addition de dinitrophénol. La courbe d'alcoolémie (*fig. 3*) est presque parfaitement rectiligne pour l'expérience F 3.

L'expérience F 2 a été perturbée par un blocage prolongé de la veine porte. Néanmoins, dès que le cours normal du sang a été rétabli, la consommation d'alcool a repris avec une vitesse très sensiblement égale à celle du premier quart d'heure ; le dinitrophénol avait été ajouté dans l'intervalle.

Donc au cours de trois expériences de perfusion le dinitrophénol a semblé ne pas agir sur l'éthyloxydation.

Le foie dans les conditions expérimentales où nous nous trouvions, a-t-il obéi à l'action du dinitrophénol ? Nous regrettons de ne pouvoir apporter ici des résultats de dosage d'oxygène dans le sang artériel et dans le sang

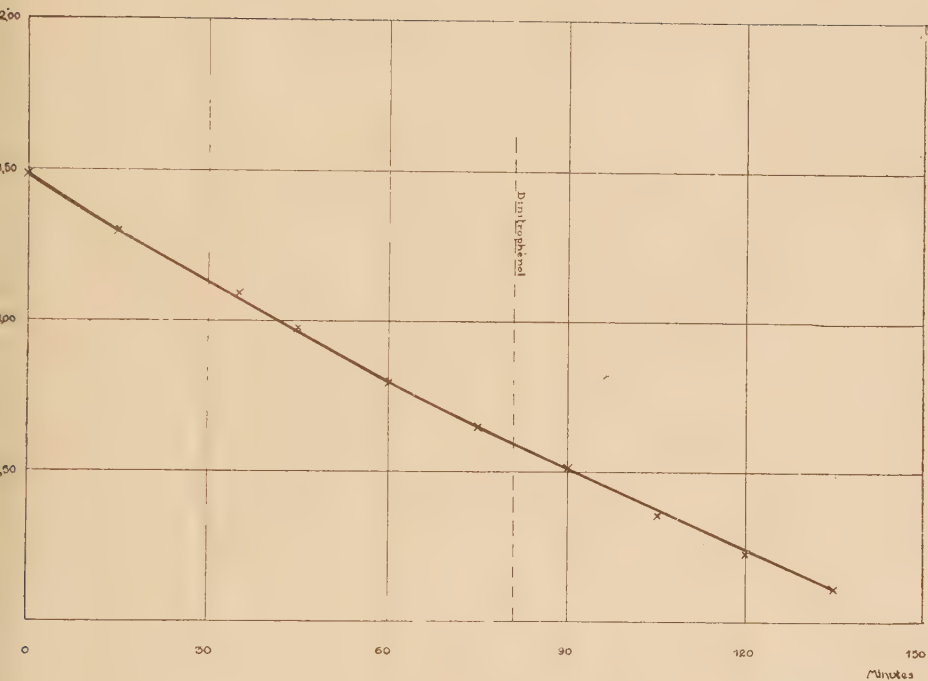


FIG. 3. — *Perfusion du foie. Chien F 3.*
 Variation de l'alcoolémie, non modifiée par l'action
 du 1-2-4 dinitrophénol.

veineux, qui nous permettraient de constater une augmentation de la consommation d'oxygène. Il nous a paru cependant au cours de ces expériences que le sang sus-hépatique était plus noir après addition de dinitrophénol qu'auparavant : il y aurait donc eu augmentation des combustions, et il semble dans ces conditions qu'il y avait une réserve suffisante d'oxygène pour permettre, si elle eût dû se produire, une augmentation de la combustion de l'alcool.

Nous avons néanmoins préféré, dès lors, étudier l'action d'un anti-oxygène tel que le cyanure de potassium, avant de revenir dans des recherches ultérieures à l'étude de l'action du dinitrophénol.

Le dosage de l'oxygène dans le sang artériel et dans le sang veineux sus-hépatique s'avérait également indispensable au cours des expériences suivantes.

BLOCAGE DES PHÉNOMÈNES CELLULAIRES D'OXYDO-RÉDUCTION :

EMPLOI DU CYANURE DE POTASSIUM

Le rôle d'anti-oxygène du cyanure de potassium peut être mis à l'épreuve pour essayer en milieu oxygéné d'inhiber l'alcooldéshydrase.

Au cours de quatre perfusions, nous avons, après étude de la variation d'alcoolémie pendant trois quarts d'heure ou une heure sur le foie normal, — introduit dans le sang circulant, une dose de 0 gr. 30 à 0 gr. 40 de cyanure de potassium correspondant par conséquent à 0 gr. 15 à 0 gr. 20 de cyanure par kilogramme de matière vivante (foie + sang). Cette dose, dissoute dans un petit volume d'eau physiologique, est versée dans le réservoir de sang ; on agite immédiatement le mélange pour obtenir le plus rapidement possible son homogénéité.

Quarante-cinq minutes après, on ajoute de la même façon au sang circulant une dose d'environ 2 gr. d'hypo-sulfite de soude dans l'intention de détruire l'effet du cyanure et d'obtenir une reprise des phénomènes d'oxyda-

tion. On ne peut toutefois pas espérer retrouver à ce moment une consommation d'alcool égale à celle du foie normal.

L'expérimentation a confirmé pleinement ces hypothèses.

Dans l'expérience F 4, quatre minutes après l'addition du cyanure, l'effet de ce toxique n'est pas encore perceptible ; puis la courbe d'alcoolémie, jusqu'ici parfaitement rectiligne et descendante, s'infléchit vers l'horizontale d'une façon progressive et, à partir de la trente-quatrième minute après l'addition de cyanure, la consommation de l'alcool est devenue nulle. Elle était dans la première heure (foie normal) de 1 gr. 34 par kilogramme de foie et par heure.

Dans l'expérience F 7 on assiste à une évolution identique de l'alcoolémie (*fig. 4*). Dans les dix premières minutes, pas d'action sensible du cyanure ; puis la consommation décroît rapidement et devient nulle au bout de trente minutes environ (la très légère diminution que l'on constate en réalité est imputable à l'évaporation : elle est précisément de 0 gr. 04 d'alcool par kilogramme et par heure).

Les expériences F 5 et F 6 sont un peu moins satisfaisantes. Dans l'expérience F 5 l'allure générale de la variation de l'alcoolémie reste bien la même, mais l'ensemble des points s'écarte légèrement de la courbe théorique comme si les dosages avaient été moins précis. Des à-coups circulatoires peuvent introduire des divergences de cet ordre ; or, nous relevons dans le compte rendu d'expérience le passage de quelques bulles d'air dans la circulation portée. On peut donc considérer que cette expérience un peu moins précise n'infirme en aucune façon les résultats des autres.

L'expérience F 6 n'a donné qu'un blocage partiel de l'oxydation, imputable ici à une dose trop faible de cyanure (cyanure carbonaté).

EN RÉSUMÉ, nous avons obtenu par addition au sang circulant d'une dose de cyanure de l'ordre de 0 gr. 15

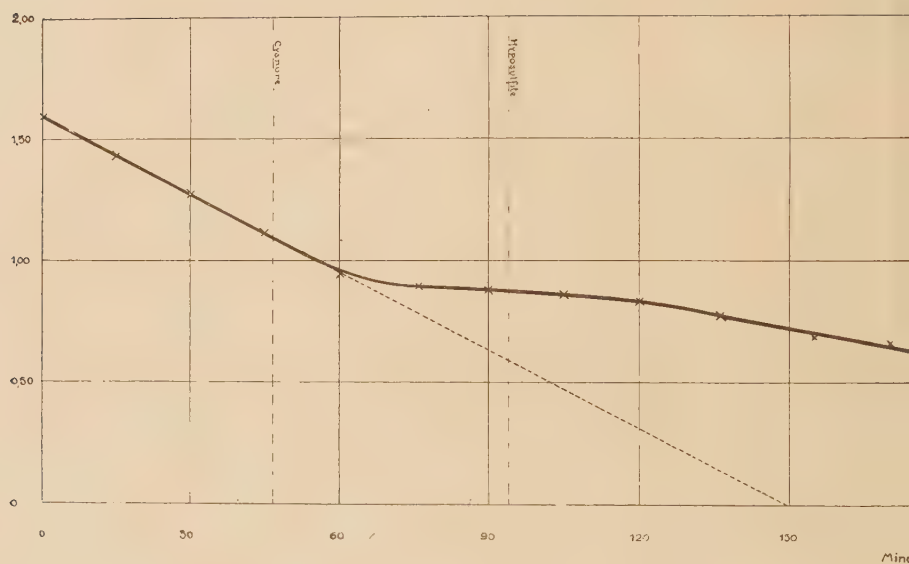


FIG. 4. — *Perfusion du foie. Chien F 7*
 Variation de l'alcoolemie modifiée par l'action du cyanure
 de potassium et de l'hyposulfite de sodium.

par litre, un blocage partiel ou total de l'éthyloxydation dans le parenchyme hépatique. L'hyposulfite de sodium nous a permis de restituer ensuite à la cellule hépatique une notable partie de son activité.

DOSAGES D'OXYGÈNE

Au cours de ces dernières recherches nous avons effectué des prélèvements de sang à l'abri de l'air pendant les trois temps de la perfusion : avant le cyanure, — pendant l'action du cyanure, — après addition d'hyposulfite, — afin d'estimer la consommation en oxygène.

Le sang a été prélevé sous huile de paraffine par ponction des tubes de caoutchouc, d'une part sur le tube afférent à la veine porte, d'autre part, une ou deux minutes plus tard, sur le tube intermédiaire entre l'entonnoir et l'oxygénateur. Cette technique est légèrement défectueuse quant au sang sus-hépatique, qui a été un instant au contact de l'air à la sortie du foie. Mais tous les procédés que nous avons essayés pour collecter le sang à l'orifice de la veine sus-hépatique présentent le risque beaucoup plus considérable de gêner la circulation sus-hépatique et de provoquer une stase totale ou partielle dans le foie. Il est donc possible que nos dosages d'oxygène dans le sang veineux sus-hépatique soient entachés d'une légère erreur par excès, et que par suite les consommations d'oxygène ainsi mesurées soient légèrement inférieures aux consommations réelles. Le sens de leurs variations ne s'en trouvera pas pour cela modifié.

Nous avons effectué les mesures sur 2 cc. de sang à l'aide d'un appareil de HALDANE.

Le principe de la méthode consiste à mesurer les dégagements d'oxygène obtenus en faisant agir en milieu alcalin, sur un volume connu de sang, hémolysé par la saponine, le ferricyanure de potassium.

Le dégagement se fait dans un tube fin gradué en centièmes de cc. L'ensemble de l'appareil est destiné à pouvoir réaliser en espace clos le mélange du sang et du ré-

actif, — mesurer l'augmentation du volume gazeux sous une pression connue, — et annuler les erreurs de température, (la réaction, exothermique, échauffant le contenu du flacon).

Bien que le sang fût conservé dans un tube sous une épaisse couche d'huile de paraffine, les dosages ont été pratiqués dans l'heure ou au plus tard dans les deux heures qui suivaient le prélèvement.

Les résultats fournis par les expériences F 5 et F 7 sont les suivants :

Teneur en oxygène du sang artériel et porte :

	F 5	F 7
Avant cyanure	0 cc. 20	0 cc. 185
Pendant le cyanure	0 cc. 04	0 cc. 185
Après hyposulfite	0 cc. 17	0 cc. 167

Teneur en oxygène du sang veineux sus-hépatique :

Avant cyanure	0 cc. 13	0 cc. 142
Pendant le cyanure	0 cc. »	0 cc. 185
Après hyposulfite	0 cc. 105	0 cc. 14

Consommation d'oxygène (par différence) :

Avant cyanure	0 cc. 07	0 cc. 043
Pendant le cyanure	0 cc. 04	0 cc. »
Après hyposulfite	0 cc. 065	0 cc. 027

En multipliant ces chiffres par le débit total (artériel et veineux), que l'on a mesuré aussitôt après les prélèvements de sang, — on obtient les consommations en oxygène : soit, par heure :

	F 5	F 7
Avant le cyanure	735 cc.	1.068 cc.
Pendant le cyanure	384 cc.	0 cc.
Après hyposulfite	900 cc.	322 cc.

Consommation d'oxygène par kilogramme de foie et par heure :

Avant le cyanure	1.130 cc.	1.465 cc.
Pendant le cyanure	590 cc.	0 cc.
Après hyposulfite	900 cc.	440 cc.

La consommation d'oxygène est donc considérablement abaissée ou même réduite à zéro sous l'action du cyanure ; elle remonte ensuite nettement sous l'action de l'hyposulfite, tout en restant inférieure à la consommation initiale. Ce phénomène avait déjà été observé dans des expériences antérieures par MM. N. FIESSINGER, H. BÉNARD, F.-P. MERKLEN, et G. SYLLABA (1).

Si nous comparons ces variations de consommation d'oxygène avec celles des consommations d'alcool, nous constatons :

Dans l'expérience 5 la consommation d'oxygène sous l'action du cyanure diminue de moitié, puis remonte sous l'action de l'hyposulfite à 80 p. 100 de la consommation initiale. La consommation d'alcool devient nulle, puis reprend dans la proportion de 40,5 p. 100.

Dans l'expérience F 7, la consommation d'oxygène tombe à zéro sous l'action du cyanure, puis remonte, sous l'action de l'hyposulfite, à 30 p. 100 de la consommation initiale. La consommation d'alcool tombe à zéro, puis remonte à 30 p. 100 de la consommation initiale. La proportionnalité entre les deux variations est à noter dans cette expérience.

De ces premières recherches, il résulte que :

— le cyanure de potassium inhibe les phénomènes d'éthyloxydation dans le foie perfusé ;

— l'adjonction ultérieure d'hyposulfite est capable de neutraliser dans certaines limites cette action inhibitrice de cyanure ;

— ces modifications vont de pair avec les variations de

(1) N. FIESSINGER, H. BÉNARD et G. SYLLABA. — *C. R. Soc. Biol.*, 1935, CXIX, 182.

la consommation d'oxygène : il y a entre elles un certain parallélisme, sans qu'on puisse parler de proportionnalité.

Perfusion de foies pathologiques

Nous n'avons fait qu'aborder l'étude des foies pathologiques en perfusant le foie d'un chien intoxiqué au phosphore pendant les jours précédents.

Le chien F P I avait reçu à deux reprises, les sixième et cinquième jours précédant la perfusion, une injection sous-cutanée de 1 cc. d'huile phosphorée à 1 p. 100. Il présentait un ictère. La tentative de perfusion *in vivo* a légèrement perturbé le début de l'expérience. Néanmoins, après transfert du foie dans l'entonnoir, on constate que la consommation est allée en décroissant, comme si le foie altéré avait faibli rapidement. La consommation d'alcool n'est que de 0 gr. 46 par kilogramme et par heure (au lieu de 1 gr. 35 dans le foie normal) 1 heure 1/4 après le début de la perfusion. Une demi-heure plus tard, elle devient insignifiante.

La diminution de consommation de l'alcool dans le foie phosphoré est à rapprocher des résultats obtenus par CHAPHEAU expérimentant sur le lapin intoxiqué par le phosphore : la vitesse de combustion de l'alcool chez un tel animal s'est montrée très inférieure à celle de l'animal normal. Des expériences comparatives faites par cet auteur avec des toxiques rénaux (nitrate d'urane) et des produits modifiant le métabolisme des glucides (phlorhizine, acide iodacétique) n'avaient, par contre, montré aucune modification de l'éthyloxydation (1).

Conclusions

La méthode des perfusions appliquée au foie du chien permet d'y étudier dans des conditions aussi voisines que

(1) M. CHAPHEAU. — C. R. Soc. Biol., 1934, CXVI, 887-889 et 889-890.

possible des conditions physiologiques, les phénomènes d'oxydation de l'alcool.

La vascularisation de cet organe permet d'être peu gêné au cours des perfusions par les phénomènes de diffusion et de pouvoir juger des phénomènes cellulaires par la simple étude du sang circulant.

Grâce à la précision avec laquelle l'alcool peut être dosé par la méthode de NICLOUX, et en raison de la forte capacité d'éthyloxydation du foie (c'est-à-dire sa richesse en alcooldéshydrase), l'étude de ce phénomène de combustion de l'alcool y est relativement facile.

Elle montre que, dans des conditions semblables de température et d'apport d'oxygène, l'oxydation de l'alcool se produit d'une façon « linéaire » en fonction du temps, qu'elle est donc indépendante de la concentration en alcool du sang et des tissus.

Dans les conditions de nos expériences, la consommation d'alcool par kilogramme de foie et par heure est en moyenne de 1 gr. 35.

L'ensemble des résultats que nous avons obtenus par cette méthode est en accord avec ceux connus par d'autres méthodes d'étude de l'éthyloxydation, notamment par la méthode des coupes de Warburg (travaux de Mlle E. LE BRETON).

Le rôle des substances toxiques peut être facilement étudié par la méthode de perfusion.

Il résulte de nos premières recherches que le cyanure de potassium inhibe les phénomènes d'éthyloxydation dans le foie perfusé, et que l'hyposulfite de soude peut neutraliser en partie cette action du cyanure.

Le 1-2-4 dinitrophénol paraît n'avoir aucun effet sur l'éthyloxydation dans le foie.

PERFUSION DU TRAIN POSTÉRIEUR

La perfusion du train postérieur chez le chien est facile avec l'appareil dont nous disposons et avec un montage très voisin de celui employé pour le foie. On n'a besoin ici que du « système artériel » constitué par la pompe de DALE et SCHUSTER.

L'arrière-train de l'animal reste hors de l'appareil à la température du laboratoire. La disposition anatomique permet d'adapter facilement un tube efférent à la veine cave : ce tube conduit le sang veineux à l'oxygénateur ; une éprouvette intermédiaire est utile ici pour contrôler le débit. Le bain-marie ne sert qu'à réchauffer le sang artériel. Le montage correspond à celui représenté fig. 2. (page 15).

Pour assurer un mélange aussi homogène que possible du sang efférent au sang du réservoir, nous avons utilisé ici encore un circuit accessoire constitué par la pompe de BAYLISS, aspirant à gros débit le sang au fond du réservoir et le reversant à sa partie supérieure.

PRÉPARATION DE L'APPAREIL

Cette préparation est la même que pour le foie. Suivant que l'on fera un lavage préalable à l'eau physiologique ou une perfusion au sang citraté, on chargera l'appareil avec la solution isotonique alcoolisée, ou bien directement avec le sang citraté de perfusion.

PRÉPARATION DU TRAIN POSTÉRIEUR

Le chien étant anesthésié au numal, on pratique une laparotomie médiane. Il est utile dès ce moment de border par un surjet hémostatique les deux lèvres de la

plaie dans sa partie inférieure, afin d'éviter les hémorragies ultérieures par les tranches de section.

On sectionne le rectum entre deux ligatures. Puis on se porte vers la veine cave inférieure et l'aorte dont on prépare la double ligature au-dessous du pédicule rénal. On adapte successivement la canule veineuse puis la canule artérielle.

Le sang veineux provenant du chien opéré est recueilli dans un récipient à part. Il faut encore à ce moment ne faire marcher que par instants la pompe artérielle, car la circulation de retour latéro-vertébrale n'est pas encore interrompue et une grande partie du liquide de perfusion peut encore passer dans le train antérieur du chien.

On met en place l'écraseur d'HEYMANS, au-dessus des canules et au-dessous des reins. Dès que le serrage est commencé, on sacrifie le chien par saignée à la carotide et ouverture de la cavité pleurale. On achève le serrage, on détache l'avant-train avec section du rachis à la scie. Il est nécessaire de bourrer un tampon de coton dans la cavité rachidienne pour en comprimer les vaisseaux et éviter une hémorragie par cette voie (1).

Au début de la perfusion, ou plus exactement dans les minutes qui suivent la substitution du sang défibriné et alcoolisé au liquide de lavage ou au sang propre du chien, on peut voir se produire une turgescence rapide des muscles de l'arrière-train : les pattes s'étendent et paraissent légèrement enflées, la queue de l'animal se redresse, puis les tissus reprennent lentement leur flaccidité. L'imbibition cellulaire va cependant augmenter peu à peu au cours de l'expérience et à la fin de celle-ci l'arrière-train est souvent un peu œdématisé et le tissu cellulaire sous-cutané peut présenter un aspect gélatineux.

(1) Qu'il me soit permis d'exprimer ici toute ma gratitude aux Docteurs F.-P. MERKLEN et L. DERMER, dont j'ai pu, à cette occasion encore, apprécier l'habileté technique et que je remercie de l'amitié qu'ils veulent bien me témoigner.

Expériences

Nous rapportons les comptes rendus de deux perfusions précédées de lavage à l'eau chlorurée, glucosée et alcoolisée dans les mêmes proportions que le sang de perfusion.

Le compte-rendu de la première expérience nous a été très obligeamment transmis par MM. NICLOUX et H. BÉ-NARD.

Deux autres expériences ont été faites plus récemment en employant directement le sang citraté (chiens P 2 et P 3).

CHIEN N P. — (Poids 12 kg.)

Perfusion du train postérieur : aorte, veine cave.

Lavage à l'eau physiologique alcoolisée à 2 p. 1.000.

glucosée à 2 p. 1.000.

Sang circulant alcoolisé à 2 p. 1.000, glucosé à 2 p. 1.000.

Volume au début : 1.500 cc. — Volume à la fin : 370 cc.

Pertes, 200 cc. — Volume du sang des prises, 100 cc.

Poids du train antérieur : 7 kg. 350.

Première prise de sang 7 minutes après le début de la perfusion.

Temps.	Alcoolémie g. p. 1000
0 Première prise.	1,815
3 min. Débit : 215 cc.-min.	
10 min. Débit : 132 cc.-min.	
18 min. Débit 120 cc.-min.	
20 min. Deuxième prise.	1,628
35 min. Débit : 100 cc.-min.	
42 min. Troisième prise.	1,524
55 min. Débit : 79 cc.-min.	
60 min. Quatrième prise.	1,352
63 min. On augmente légèrement la pression. Débit : 111 cc.-min.	
69 min. Débit : 107 cc.-min.	
73 min. Cinquième prise.	1,345

Poids du train postérieur à la fin de l'expérience : 5 kgs.

Liquide d'imbibition : 500 gr. environ.

	0 à 20 m.	20 à 42 m.	42 à 60 m.	60 à 73 m.
Chute moyenne de l'alcoolémie.	0,187	0,104	0,172	0,007
Chute moyenne de l'alcoolémie par heure.	0,561	0,284	0,0955	0,032
Volume du sang circulant (moyennes).	1.285	980	690	465
Consomm. d'alcool par heure.	0 g. 72	0 g. 28	0 g. 066	0 g. 007
Consomm. d'alcool par heure et par kg.	0 g. 16	0 g. 062	0 g. 0015	0 g. 002

CHIEN P I. — (Poids : 8 kg. 500)

Perfusion du train postérieur : aorte, veine cave. Cyanure.

Lavage à l'eau physiologique alcoolisée à 2 p. 1.000.
glucosée à 2 p. 1.000.

Sang circulant alcoolisé à 2 p. 1.000, glucosé à 2 p. 1.000.

Volume au début, 1.600 cc. — Volume à la fin, 800 cc.

Pertes, 0 cc. — Volume du sang des prises, négligeable.

Première prise de sang 23 minutes après le début de la perfusion.

Temps.	Alcoolémie g. p. 1000
0	Première prise.
15 min.	Deuxième prise.
19 min.	La pression artér. a baissé ; on la ramène à 11 cm. Hg.
21 min.	Débit : 150 cc.-min.
	Volume du sang du réservoir : 1.200 cc. environ.
30 min.	Troisième prise.
45 min.	Quatrième prise : ampoule cassée.
60 min.	Cinquième prise.
67 min.	Dosage d'oxygène sang artériel : 0 cc. 200.
70 min.	Dosage d'oxygène sang veineux : 0 cc. 155.
75 min.	Débit : 50 cc.-min.
80 min.	Sixième prise.
89 min.	Cyanure (à 98 %) : 1 gr. dans 15 cc. eau physiologique.
	Le niveau du sang dans le réservoir a baissé de 300 cc. environ depuis 68 min.
96 min.	Septième prise.
111 min.	Huitième prise.
122 min.	Débit : 60 cc.-min.
126 min.	Neuvième prise.
130 min.	Dosage d'oxygène sang artériel : 0 cc. 245.
132 min.	Dosage d'oxygène sang veineux : 0 cc. 248.
143 min.	Dixième prise.

Poids du train postérieur (imbibé) en fin d'expérience : 4 k. 260.
Liquide d'imbibition : 800 gr. environ.

Chute moyenne d'alcoolémie par heure : 0 gr. 073.

Quantité d'alcool consommée par heure : 0 gr. 100.

Quantité d'alcool consommée par heure et par kg. : 0 gr. 027.

CHIEN P 2. — (Poids : 12 kg.)

Perfusion du train postérieur : aorte, veine cave.
 Sang circulant citraté à 5 p. 1.000,
 — glucosé à 1,5 p. 1.000,
 — alcoolisé à 2 p. 1.000.
 Volume au début : 1.500 cc. — Volume à la fin : 970 cc.
 Pertes : 260 cc. (dans la première heure).
 Volume du sang des prises : négligeable.
 Première prise de sang 25 minutes après le début de la perfusion.

Temps.	Alcoolémie g. p. 1000
0 Première prise.	1,46
5 min. Débit veineux : 91 cc.-min.	

On augmente légèrement la pression artérielle : 12 cm. Hg.

17 min. Deuxième prise.	1,25
19 min. Débit 120 cc.-min.	
30 min. Troisième prise	1,15
45 min. Quatrième prise	1,14
51 min. Débit 97 cc.-min.	
60 min. Cinquième prise	1,11
61 min. Arrêt de la perfusion.	
Perte de sang au réservoir 500 cc.	
62 min. Marche à vide de l'appareil : mise bout à bout des tubes artériel et veineux.	
65 min. Débit 97 cc.-min.	
75 min. Sixième prise	1,09
90 min. Septième prise	1,13
105 min. Huitième prise	1,115
120 min. Neuvième prise	1,105

Poids du train postérieur : 4 kg. 470.
 Liquide d'imbibition : 530 cc. — 260 cc. = 270 cc.

CHIEN P 3. — (Poids : 8 kg.).

Perfusion du train postérieur : aorte, veine cave.
 Sang circulant citraté à 3 p. 1.000,
 — glucosé à 1,5 p. 1.000,
 — alcoolisé à 2 p. 1.000.
 Volume : 1.700 cc. au début, 1.400 cc. à la fin,
 Pertes extérieures : 0 cc.
 Volume des prises : négligeable.
 Première prise de sang 22 minutes après le début de la perfusion.

Temps.	Alcoolémie g. p. 1000
0 min. Première prise.	1,55
3 min. Débit : 98 cc.-min.	
15 min. Deuxième prise.	1,45
30 min. Troisième prise.	1,35
45 min. Quatrième prise.	1,28
53 min. Dosage d'oxygène sang artériel : 0 cc. 20 par cc.	
54 min. Dosage d'oxygène sang veineux : 0 cc. 08 par cc.	
55 min. Débit : 70 cc.-min.	
On augmente légèrement le débit.	
60 min. Cinquième prise.	1,27
70 min. Débit : 97 cc.-min.	
75 min. Sixième prise.	1,27
80 min. Arrêt de la perfusion.	
Marche à vide de l'appareil : mise bout à bout des tubes artériel et veineux.	
90 min. Septième prise.	1,34
105 min. Huitième prise.	1,28
111 min. Débit : 104 cc.-min.	
120 min. Neuvième prise.	1,27
135 min. Dixième prise.	1,26
150 min. Onzième prise.	1,26

Poids du train postérieur : 2 kgs 600.

Liquide d'imbibition : 200 cc. au maximum.

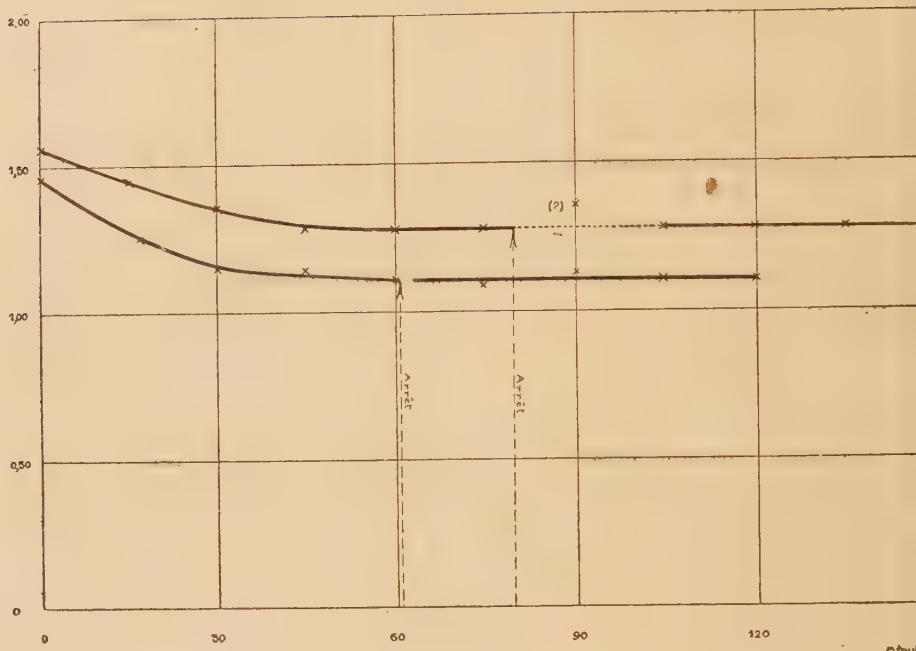


FIG. 5. — *Perfusions de trains postérieurs.*

Courbe inférieure : Chien P 2.

Courbe supérieure : Chien P 3.

Variation de l'alcoolemie.

(La fin des deux courbes correspond à l'étude de l'appareil de perfusion séparé de l'organe : aucune perte d'alcool n'est décelable.)

Analyse des Résultats

Les résultats obtenus sont nettement différents de ceux du foie.

Si la perfusion N P pouvait laisser penser encore à une consommation appréciable d'alcool pendant la première heure, on ne laissait pas d'être surpris par le fait que l'alcoolémie de la 73^e minute était égale à celle de la 60^e minute.

L'expérience P I, où la première prise a été faite 33 minutes après le début, lui-même précédé d'un lavage, montre une consommation régulière, mais extrêmement faible : l'alcoolémie a baissé de 0 gr. 10 en 80 minutes ; la quantité d'alcool consommée en une heure par l'arrière-train paraît être 0 gr. 10, soit 0 gr. 027 par heure et par kg. de train postérieur entier. Ceci en admettant que la consommation d'alcool se fasse seulement sur le sang circulant et pas sur le liquide d'imbibition cellulaire.

Nos expériences P 2 et P 3 au sang citraté permettent de comprendre plus aisément les faits. Les courbes (fig. 5) représentent les variations de l'alcoolémie au cours de ces deux perfusions. Dans ces deux expériences, le temps zéro correspond à la 25^e minute après le début de la circulation artificielle. On voit l'alcoolémie baisser d'abord assez vite, puis de plus en plus lentement, et devenir pratiquement stationnaire à partir de la 45^e ou 50^e minute (70 à 75 minutes après le début de la perfusion).

La fin des courbes correspond à une marche à vide de l'appareil : elle montre que l'évaporation est pratiquement nulle dans ces conditions ; il n'y a donc pas lieu d'introduire de terme correcteur dans les calculs.

ROLE DES DÉBITS

Les débits sanguins ont été, dans nos expériences, notablement inférieurs aussi aux débits de perfusion du foie. La perfusion au sang citraté établit un progrès net sur la perfusion précédée de lavage à l'eau physiologique : le débit circulatoire se maintient facilement constant (au besoin avec une légère augmentation de pression) au cours de l'expérience, l'imbibition du tissu musculaire reste faible, l'œdème ne se produit plus.

DOSAGE D'OXYGÈNE

La consommation d'oxygène a été dans l'expérience P 3 de 500 cc. à l'heure, soit 217 cc. par heure et par kg. de train postérieur. Le sang veineux était relativement pauvre en oxygène, tout en renfermant encore 8 cc. p. 100 contre 20 cc. p. 100 dans le sang artériel.

Une telle consommation d'oxygène représente à poids égal de 20 à 40 % de celle du tissu hépatique. La consommation d'alcool est hors de proportion par son exiguité avec cette consommation d'oxygène.

DISCUSSION ET CONCLUSIONS

L'étude de la consommation de l'alcool dans le tissu musculaire par la méthode de perfusion est d'une interprétation beaucoup plus délicate que dans le cas du parenchyme hépatique.

L'alcoolémie ne décroît plus ici d'une manière régulière, proportionnelle au temps. Sa variation correspond-elle encore à la combustion de l'alcool ?

S'il en était ainsi la consommation serait déjà très inférieure à celle observée pour le foie. Si dans chacune de nos quatre expériences l'alcoolémie continuait à décroître pendant une heure comme elle fait pendant le premier quart d'heure, les quantités d'alcool disparues par heure

et par kilogramme de tissus seraient respectivement :
0 gr. 160, 0 gr. 027, 0 gr. 264, 0 gr. 283.

Ces coefficients sont nettement inférieurs à ceux du parenchyme hépatique (1 gr. 35 environ).

Il faut tenir compte cependant du fait que tous les tissus constituant le train postérieur n'interviennent pas dans la combustion de l'alcool. Les substances anhistes des tissus de soutien (os, cartilage, etc.), les cellules cornées et les poils ont leur part dans le poids de l'arrière-train : la masse de cellules vivantes est nettement inférieure à la masse totale, alors que dans le foie le tissu de soutien est extrêmement réduit.

Mais ceci n'explique pas le fléchissement progressif de la consommation apparente d'alcool.

Serait-ce alors un épuisement rapide de la capacité d'éthyloxydation ? Les combustions intracellulaires se poursuivent encore, comme en témoigne la consommation d'oxygène (exp. P. 3), alors que l'alcoolémie ne varie presque plus.

Il est plus vraisemblable d'admettre que les phénomènes de répartition et de diffusion de l'alcool dans les tissus soient ici les principaux facteurs de variation de l'alcoolémie.

Et puisque, 70 à 75 minutes après le début de la perfusion, l'alcoolémie tend à demeurer constante, nous sommes portés à croire par cette première étude, que les tissus du train postérieur (c'est-à-dire surtout le tissu musculaire au repos) ont une capacité d'éthyloxydation très faible et peut-être nulle. Nos recherches continuent sur ce point. Nous espérons montrer par cette méthode que le muscle, non seulement n'utilise pas l'alcool éthylique comme source d'énergie pour son travail (1), mais ne peut pas non plus l'utiliser au repos.

(1) E. LE BRETON. — Démonstration directe de la non-utilisation de l'alcool éthylique comme source d'énergie pour le travail musculaire du rat. — *C. R. Soc. Biol.*, 1935.

INJECTIONS INTRAVEINEUSES

L'étude des deux précédents chapitres montre que dans la combustion de l'alcool dans l'organisme une part très importante revient au parenchyme hépatique. La mesure de la capacité d'éthyloxydation ne pourrait-elle donc pas trouver son application en pathologie humaine comme méthode d'exploration fonctionnelle du foie ?

Cette application a été faite par MM. N. FIESSINGER, A. GAJDOS et E. PANAYOTOPOULOS, l'alcool étant administré par voie digestive (1). Ces auteurs aboutissent à la conclusion que, pour expliquer l'abaissement de la courbe d'alcoolémie chez les malades atteints de cirrhose, l'hypothèse la plus plausible est celle d'un « barrage » constitué à la traversée sanguine par la sclérose du parenchyme hépatique.

Il nous a paru intéressant d'utiliser pour une recherche analogue l'introduction de l'alcool dans l'organisme par la voie parentérale. C'est ainsi que nous avons été amené à suivre chez des sujets sains et chez des sujets à foie taré la disparition progressive de l'alcool injecté dans les veines.

Nous avons employé pour cette étude d'une part la méthode des injections intraveineuses rapides, d'autre part la méthode des injections intraveineuses lentes et continues.

Les recherches de GRÉHANT, de GEPPERT, de MELLANBY avaient conduit ces auteurs à considérer que l'organisme du chien détruit l'alcool à vitesse constante. D'après

(1) N. FIESSINGER, A. GAJDOS et E. PANAYOTOPOULOS. — *Le Sang*, t. IX, n° 9, 901-913.

MELLANBY (1) cette vitesse est de l'ordre de 0 cc. 185 par kg. et par heure chez le chien. WIDMARK (2), plus récemment, aboutit à des résultats semblables. Enfin, l'an dernier, au moment où nous pratiquions sur des chiens normaux et sur des chiens à foie exclu nos premières recherches, paraissaient les travaux de R. FLEMINGS et D. REYNOLDS (3), de H.-W. NEWMAN et W.-C. CUTTING (4) montrant que chez l'homme également la disparition de l'alcool injecté dans le sang se produit avec une vitesse constante, indépendante de la teneur du sang en alcool, et de l'ordre de 0 cc. 170 à 0 cc. 180 par heure et par kilogramme de poids corporel. Ce phénomène a été également observé chez le rat et la souris par Mlle E. LE BRETON (5), par contre le cobaye, le coq, et surtout le lapin seraient « sensibles à la dose » et brûleraient d'autant plus vite l'alcool que leur alcoolémie est plus élevée.

Nos expériences de perfusion nous ont conduit, comme nous l'avons vu précédemment, à considérer que le foie isolé du chien, comme son organisme entier, oxyde l'alcool à vitesse constante. Si nous admettons que le foie perfusé a travaillé dans des conditions suffisamment proches des conditions physiologiques, ou encore que dans les conditions physiologiques il travaille à rendement maximum comme il a paru le faire dans nos perfusions, il devient intéressant de comparer sa capacité d'éthyloxydation avec celle de l'organisme entier. Cette comparaison est certes artificielle, la capacité d'éthyloxydation indiquée par MELLANBY n'étant qu'une moyenne.

Les consommations horaires étant calculées en grammes d'alcool ($d = 0,8$) dans nos recherches, c'est donc par

(1) MELLANBY. — Medical Research Council, Special Report Series, 1919, 34.

(2) WIDMARK. — *Biochem. Zeitschr.*, 1933, 267, 128.

(3) R. FLEMINGS et D. REYNOLDS. — *J. of Pharmacol. and Exper. Therap.*, 1935, 54, 236-245.

(4) H.-W. NEWMANN et W.-C. CUTTING. — *J. of Pharmacol. and Exper. Therap.*, 1935, 54, 371-377.

(5) E. LE BRETON. — *C. R. Soc. Biol.*, 1935, CXIX, 572-575.

0 cc. 185 $\times$ 0,8 = 0 gr. 148 qu'il faut multiplier le poids du chien pour connaître sa capacité totale d'éthyloxydation.

	Capacité d'éthyloxydation du foie (g. par heure)	Capacité d'éthyloxydation théorique de l'organisme (g. par heure)	Part revenant au foie (%)
F 1	0,43	11 kg. $\times$ 0,148 = 1,63	26,4
F 2	0,91	17 kg. $\times$ 0,148 = 2,52	35,8
F 3	0,91	5 kg. $\times$ 0,148 = 0,74	123 (!)
F 4	0,71	5 kg. $\times$ 0,148 = 0,74	96
F 5	0,73	13 kg. $\times$ 0,148 = 1,92	38
F 6	0,69	10 kg. $\times$ 0,148 = 1,85	46,5
F 7	1,09	12 kg. 5 $\times$ 0,148 = 1,85	59
F 8	0,60	11 kg. $\times$ 0,148 = 1,63	36,8

A l'exception des cas des deux plus petits chiens, pour lesquels le coefficient de MELLANBY n'est sûrement pas valable, le foie paraît intervenir dans la combustion totale de l'alcool par l'organisme pour une part considérable, de l'ordre de 30 à 40 p. 100.

Dès le début de nos recherches sur les variations de l'alcoolémie après injection intraveineuse d'une faible dose d'alcool, nous avons été frappés à notre tour par l'importance des phénomènes de répartition et de diffusion de l'alcool dans l'organisme.

N'y avait-il pas là le moyen d'expliquer les résultats divergents obtenus par HAGGARD et GREENBERG, d'après lesquels la vitesse d'oxydation de l'alcool dans l'organisme serait proportionnelle à l'augmentation de la teneur en alcool ?

Nous avons donc employé volontairement de faibles doses d'alcool et étudié ce qui se passe dès les premières minutes suivant l'injection intraveineuse, de même que

la variation de l'alcoolémie dès le début d'une injection intraveineuse lente et aussitôt après la fin de cette injection.

Ces doses, voisines de 0 gr. 100 par kilogramme de poids corporel, nous ont montré en outre que nous approchions de la capacité d'éthyloxydation du chien à foie exclu de la circulation. Ceci confirmerait donc que le foie brûlerait environ 35 p. 100 de l'alcool introduit dans l'organisme.

Injections intra-veineuses rapides

Si la capacité d'éthyloxydation d'un organisme n'est pas très abaissée par une déficience fonctionnelle du foie compatible avec la vie, l'injection intraveineuse rapide d'une dose d'alcool inférieure à celle que l'organisme peut consommer en une heure ne doit pas donner de résultats différents chez les sujets sains et chez les sujets à foie taré. Seuls les facteurs circulatoires et les phénomènes de diffusion doivent intervenir pour modifier les résultats.

Quelques injections intraveineuses chez l'homme nous ont confirmé qu'il n'y avait pas de différence sensible dans l'évolution de l'alcoolémie du sujet sain au sujet à foie déficient.

H 1 : *Homme*. — Cirrhose de LAENNEC : ascite abondante.

Injection intra-veineuse de 6 g. d'alcool ; à jeun.

Minutes :	0	5	18	38,5	62
Alcoolémie :	0,073	0,273	0,181	0,156	0,095

g. p. 1000

H 2 : *Femme*. — Tumeur végétante de l'ovaire ; légère ascite.

Injection intra-veineuse de 6 g. d'alcool ; à jeun.

Minutes :	0	4,5	30	60	90
Alcoolémie :	0,021	0,266	0,140	0,054	0,021

H 3 : *Homme*, 65 kg. 3. — Tuberculose ganglio-pulmonaire ; légèrement fébrile.

Injection intra-veineuse de 6 g. d'alcool. Non à jeun.

Minutes :	0	6	32	60	91
Alcoolémie :	0,002	0,180	0,080	0,021	0,020

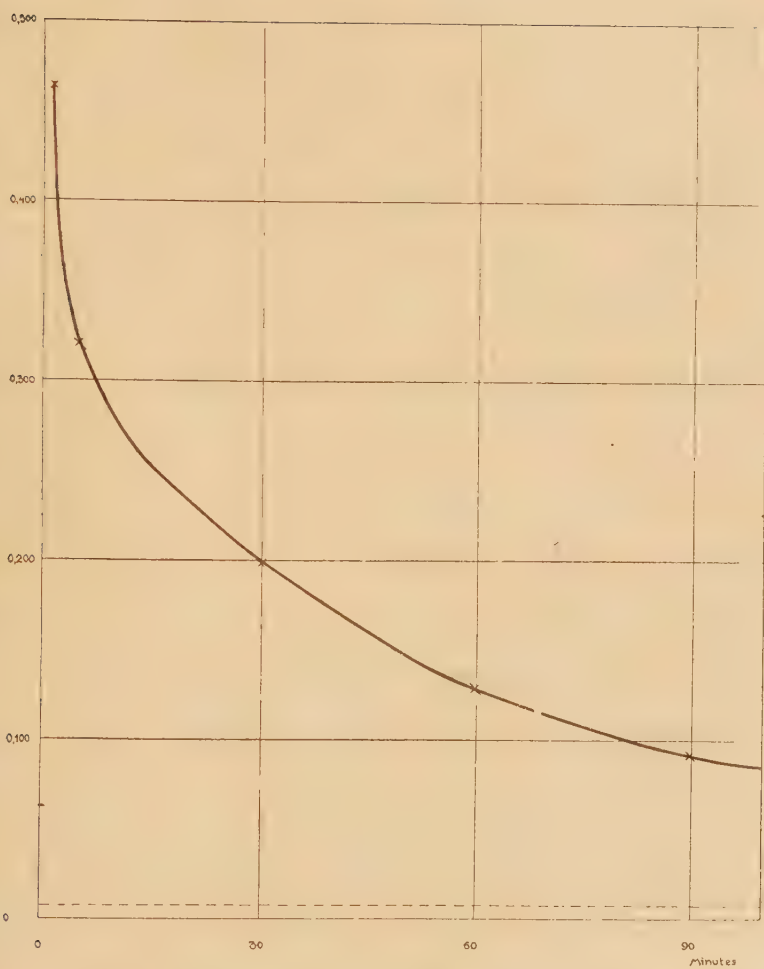


FIG. 6. — *Injection intraveineuse rapide (0 g., 115 d'alcool par kg.)*

CHIEN I 1

H 4 : *Femme*, 70 kg. 8. — Cirrhose hypertrophique, ascite abondante.

Injection intra-veineuse de 6 g. d'alcool ; à jeun.

Minutes :	0	5	40	60	90
Alcoolémie :	0,012	0,179	0,036	0,016	0,010

H 5 : *Homme*, 70 kg. — Ictère catarrhal datant d'une semaine.

Injection intra-veineuse de 6 g. d'alcool ; à jeun.

Durée de l'injection : 1 min. 20 s.

Temps zéro : début de l'injection.

Minutes :	0	3'40"	19	30	60
Alcoolémie :	0,035	0,210	0,145	0,112	0,052

H 6 : *Femme*, 66 kg. — Cirrhose hypertrophique, ictère grave, légère ascite.

Injection intra-veineuse de 6 g. d'alcool ; à jeun.

Durée de l'injection : 1 min. 5 s.

Temps zéro : début de l'injection.

Minutes :	0	10	15	30	60
Alcoolémie :	0,023	0,283	0,175	0,072	0,041

Chien, 11, 26 kg. — Très gras.

Anesthésie au numal.

Injection intra-veineuse de 3 g. d'alcool (saphène droite).

Prises de sang : artère fémorale gauche.

Minutes :	0	1'30"	5	15	30	60	90
Alcoolémie :	0,068	0,465	0,322	0,255	0,201	0,131	0,096

(Voir Fig. 6).

A la suite de l'injection intraveineuse rapide à un homme ou à un animal d'une petite quantité d'une solution d'alcool à 30 p. 100, la diffusion de l'alcool dans les tissus débute avec une rapidité telle que, dès la première minute écoulée, l'alcoolémie est déjà décroissante et que sa valeur est bien inférieure à celle qu'elle atteindrait si l'alcool restait cantonné dans l'appareil circulatoire et se mêlait uniformément au sang.

L'alcoolémie décroît très rapidement d'abord, plus lentement ensuite. La courbe représentant ces variations en fonction du temps, pour de faibles doses injectées, revêt des aspects semblables chez l'animal et chez l'homme. Il

paraît difficile d'y reconnaître l'influence de l'état du foie ou même de la circulation porte.

Injections intra-veineuses lentes et continues

L'exploration par ingestion, qui réalise une diffusion lente de l'alcool, permet facilement chez l'homme l'emploi de doses élevées d'alcool. Nous avons vu précédemment les critiques que l'on pouvait adresser facilement à ces expériences où intervient toute la complexité des phénomènes d'absorption digestive.

Nous avons donc cherché à réaliser artificiellement ce qui se produit naturellement dans l'absorption par voie digestive, avec le procédé des injections intraveineuses lentes et continues, qui permet de connaître exactement la vitesse de pénétration de l'alcool dans le sang.

APPAREIL

Nous avons employé l'un des appareils dont la mise au point est due à notre Maître M. le Professeur agrégé H. BÉNARD.

Il comprend un appareil à transfusion de L. HENRY et P. JOUVELET, mû par un moteur électrique à vitesse réglable. L'appareil à transfusion est formé d'un cylindre métallique creux dans lequel tourne une came ; un tube de caoutchouc pénètre tangentiellement dans le cylindre, décrit un tour de spire horizontal contre la paroi, et ressort tangentiellement dans le prolongement de sa direction première. La roulette de la came, en tournant, écrase le tube de caoutchouc et fait progresser le liquide qu'il contient de la même façon qu'on exprime un tube de caoutchouc en le pressant entre deux doigts.

Le débit est d'une régularité parfaite (à l'exception d'une infime discontinuité à chaque tour, au moment où la came arrive au point de superposition des deux extrémités de la boucle). La régularité de marche est telle qu'on peut en quelques minutes, par des essais de très courte durée (1 minute même avec un récipient gradué suffisamment précis), fixer la quantité de liquide qui sera injecté en une heure avec une erreur de moins de 2 p. 100.

TECHNIQUE

On prépare une solution de titre connu d'alcool dans du sérum physiologique. Pour rester dans les doses faibles, nous avons le plus souvent cherché à injecter en une heure une quantité d'alcool de l'ordre de 0 gr. 10 par kilogramme de poids corporel, ce qui correspond aux doses employées en thérapeutique humaine en injection intra-veineuse rapide.

La solution que nous avons le plus fréquemment employée titrait 1 gr. 33 d'alcool p. 100 cc. La quantité de cette solution à injecter en une heure est d'environ 8 cc. par kilogramme d'animal. Cette quantité de liquide est incapable de produire aucune perturbation décelable dans l'organisme, étant donné la lenteur de l'injection. La masse sanguine elle-même ne peut s'en trouver modifiée. L'appareil à injection est préparé. La solution alcoolisée contenue dans une éprouvette graduée à tubulure inférieure, passe par le tube de caoutchouc de l'appareil. On règle à l'avance la vitesse de rotation à donner à celui-ci.

Le chien est anesthésié au numal, injecté par une canule dans la veine saphène. La même canule va servir pour l'injection de la solution alcoolique.

On dénude, du côté opposé, l'artère fémorale dans laquelle on fixe également une canule métallique à mandrin. Une pince à ressort comprime l'artère immédiatement au-dessus de la canule. La disposition anatomique permet souvent de placer la canule un peu au-dessous de l'origine d'une branche collatérale ; il persistera ainsi une assez bonne circulation dans le segment artériel sus-jacent. Cette précaution évite non seulement les risques de coagulation, mais surtout la stagnation, dans le cul-de-sac artériel sus-jacent, d'un peu de sang dont la teneur en alcool ne demeurerait pas égale à celle du sang circulant.

Les prises de sang (de 5 cc.) pourront être faites en quelques secondes aux moments précis où on le désirera.

CHIENS NORMAUX

L'injection intra-veineuse continue à des chiens normaux a fourni les résultats suivants :

CHIEN C1. — 8 kilogs.

Injection lente et continue. Durée : 60 minutes.

Solution d'alcool à 1 g. 6 p. 100.

Quantité injectée : 84 cc. = **1 g. 35** d'alcool.

Minutes :	0	20	40	60	71	80
Alcoolémie :	0,005	0,099	0,175	0,180	0,132	0,108

CHIEN C2. — 7 kg. 500

Injection lente et continue. Durée : 60 minutes.

Solution d'alcool à 1 g. 6 p. 100.

Quantité injectée : 84 cc. = **1 g. 35** d'alcool.

Minutes :	0	20	40	60	65	70	80
Alcoolémie :	0,033	0,125	0,159	0,224	0,182	0,160	0,141

CHIEN C3. — 9 kilogs

Injection lente et continue. Durée : 60 minutes.

Solution d'alcool à 0 g. 8 p. 100.

Quantité injectée : 102 cc. = **0 g. 82** d'alcool.

Minutes :	0	15	40	50	60	67	75
Alcoolémie :	0,024	0,057	0,073	0,080	0,083	0,071	0,065

CHIEN C4. — 8 kilogs (Fig. 7).

Injection lente et continue. Durée : 60 minutes.

Solution d'alcool à 0 g. 8 p. 100.

Quantité injectée : 102 cc. = **0 g. 82** d'alcool.

Minutes :	0	15	30	45	60	65	75
Alcoolémie :	0,020	0,080	0,102	0,113	0,120	0,084	0,055

CHIEN C5. — **11 kg.**

Injection lente et continue. Durée : 90 minutes.

Solution d'alcool à 1 g. 33 p. 100.

Quantité injectée : 135 cc. = **1 g. 80** d'alcool.

Minutes :

0	20	40	60	90	93	100	130	175
---	----	----	----	----	----	-----	-----	-----

Alcoolémie :

0,047	0,095	0,104	0,117	0,131	0,113	0,096	0,045	0,022
-------	-------	-------	-------	--------------	-------	-------	-------	-------

Nous avons voulu préciser si, même à ces faibles doses, l'hyperthermie, et la polypnée qu'elle engendre, ne modifiaient pas la variation de l'alcoolémie au cours de l'injection intra-veineuse continue. Nous avons mis des chiens en hyperthermie par réchauffement ou par injection intra-veineuse de 1-2-4 dinitrophénol.

CHIEN CC1. — **12 kg.**

Réchauffement par compresse électrique et 2 poches d'eau chaude sous couverture, — depuis 10 min. avant l'injection.

Injection lente et continue. Durée : 60 minutes.

Solution d'alcool à 19,2 p. 100.

Quantité injectée : 96 cc. = **1 g. 15** d'alcool.

Minutes :	0	15	30	45	60	62
-----------	---	----	----	----	----	----

Alcoolémie :	0,013	0,027	0,041	0,058	0,091	
--------------	-------	-------	-------	-------	-------	--

Température

rectale :	39°05	40°2
-----------	-------	------

Respiration :	74.	98.	irrégulière. Syncope et mort.
---------------	-----	-----	----------------------------------

Rigidité cadavérique rapide après la mort.

L'élévation brusque de l'alcoolémie au cours du dernier quart d'heure correspond à la période agonique.

L'alcoolémie varie ici dans les 45 premières minutes d'une façon « linéaire ». L'alcool a disparu du sang plus vite que normalement d'abord, moins vite ensuite. Le fléchissement progressif de vitalité est sans doute responsable de cette évolution anormale de l'alcoolémie.

CHIEN CD1. — 8 kg.

Température initiale : 37°5.

Injection de dinitrophénol (0 g. 150) 25 minutes avant le début de l'injection continue.

Injection lente et continue. Durée : 60 minutes.

Solution d'alcool à 0 g. 8 p. 100.

Quantité injectée : 97 cc. = 0 g. 78 d'alcool.

Minutes :

0	16	35 1/2	50	60	70	75
Alcoolémie :						
0,028	0,056	0,041	0,051	0,048	0,029	0,022

Température :

38°5	40°6	40°3
------	------	------

Polypnée thermique apparue vers la 15^e minute.

Odeur alcoolique de l'haleine perçue vers la 40^e minute.

La teneur en alcool du sang a fléchi aussitôt après apparition de la polypnée. Ce fait, joint à la perception nette de l'odeur d'alcool de l'haleine, permet de penser que l'élimination pulmonaire a joué un rôle dans cette baisse de l'alcoolémie.

CHIENS A FOIE EXCLU

Les résultats obtenus chez le chien normal nous ont paru difficiles à interpréter avant de pouvoir les comparer à ceux obtenus chez le chien à foie exclu.

Nous avons expérimenté :

— sur un chien porteur d'une fistule d'Eck datant de plusieurs jours ;

— sur un chien auquel on avait pratiqué extemporanément une fistule d'Eck sans ligature de l'artère hépatique ;

— sur un chien auquel on a lié extemporanément l'artère sans fistule d'Eck ;

— sur six chiens auxquels on a fait extemporanément fistule d'Eck et ligature de l'artère (1).

TECHNIQUE OPÉRATOIRE

La fistule d'Eck a été établie par le procédé de FISCHLER dont l'élégance opératoire est particulièrement séduisante et réduit au minimum les insuccès chirurgicaux.

Après laparotomie médiane haute (en évitant d'atteindre le diaphragme) et mise en place d'un écarteur de GOSSET, on découvre facilement le pédicule hépatique en effondrant l'épiploon près de la grande courbure gastrique.

Si l'on doit lier l'artère hépatique, on la dégage près de son origine, pour placer la ligature sûrement au-dessus de la branche des lobes droits. On dispose un fil d'attente. Il est nécessaire de lier en aval la gastro-duodénale et la pylorique pour éviter tout reflux (2).

On aborde alors la veine Porte qu'il est assez facile de dénuder.

Il faut ensuite dénuder la veine cave inférieure : l'opération est plus délicate ; il faut à tout prix éviter la moindre blessure veineuse et cependant isoler les deux veines sur une assez grande longueur pour pouvoir ensuite les charger parallèlement sur deux écarteurs.

(1) L'obligeante collaboration du Docteur L. DERMER nous a, ici encore, été très précieuse.

(2) R. GARLING PALMER et L. DERMER. — Le pédicule hépatique du chien en technique expérimentale. — *Annales d'Anat. Path. et d'Anat. Norm. Méd.-Chir.*, t. XII, n° 3, mars 1935, p. 349.

Les deux veines étant ainsi isolées, dénudées et soulevées côte à côte, on fait, à l'aide d'une très fine aiguille courbe et d'un fil de lin, un premier surjet longitudinal réunissant la paroi postérieure de la veine porte à la paroi antérieure de la veine cave le plus près possible de leurs bords droits. Il est préférable que les points ne soient pas perforants, néanmoins avec un fil et une aiguille suffisamment fins, les hémorragies sont minimales et de courte durée. Le surjet doit avoir environ 30 mm. de long.

Ici se place le temps le plus ingénieux de la technique. On a préparé à l'avance une aiguille droite munie d'un fil double très fin dont les deux brins sont légèrement tordus ensemble en une torsade lâche. On passe ce fil longitudinalement de bas en haut dans la veine cave à environ deux millimètres de distance du surjet ; le point d'entrée inférieur et le point de sortie supérieur seront distants d'environ 10 à 15 mm. et resteront chacun à distance des extrémités du surjet. On repasse le fil de la même façon, bien au même niveau, et en sens inverse dans la veine porte. Ainsi se trouve constitué le premier temps d'une sorte de « point en U » renversé dont les brins pénètrent dans les deux courants veineux, et dont le « pont » de réunion croise en avant le surjet. On laisse en attente les deux chefs de ce fil, repérés chacun par une pince ; il faut éviter soigneusement de les croiser.

On établit alors un deuxième surjet, parallèle au premier, de même longueur, unissant les bords gauches des deux veines à 4 ou 5 mm. du premier surjet. On adosse ainsi la paroi postérieure de la veine porte à la paroi antérieure de la veine cave. Il faut éviter la torsion de la veine porte. Le fil de FISCHLER doit rester libre entre ces deux surjets ; il faut faire attention à ne pas l'accrocher dans un point perforant du deuxième surjet. On réunit les chefs supérieurs des deux surjets.

Prenant alors d'une main et de l'autre chacun des deux chefs du fil de FISCHLER, on tire alternativement sur chacun d'eux d'un mouvement de va-et-vient : le fil agissant

comme une scie, coupe les deux parois veineuses depuis les orifices supérieurs jusqu'aux orifices inférieurs du point en U. A ce moment le fil libéré vient entre les deux mains.

Il ne reste plus qu'à réunir les deux chefs inférieurs des surjets pour assurer l'étanchéité complète de la fistule.

On peut alors lier la veine porte au-dessus de la fistule.

Si, en outre, on lie l'artère hépatique, le foie se trouve exclu de la circulation, sauf reflux possible par la veine sus-hépatique.

Une fistule correctement faite ne doit pas provoquer d'hypertension dans le système porte : les veines mésentériques ne doivent pas augmenter de volume, l'intestin doit conserver sa teinte rosée normale. Au bout d'une heure on constate en rouvrant l'abdomen que le foie a considérablement diminué de volume.

CHIEN CE₁. — 16 kg. 5.

Fistule d'Eck et ligature de la veine porte pratiquées 8 jours auparavant. Chien amaigri et fatigué.

Anesthésié avec faible dose de numal : 6 cc.

Injection lente et continue. Durée : 61 minutes.

Solution d'alcool à 1 g. 6 p. 100.

Quantité injectée : 104 cc. = 1 g. 66 d'alcool.

Minutes :	0	15	30	45	60	66	71
-----------	---	----	----	----	----	----	----

Alcoolémie :	0,020	0,064	0,075	0,093	0,114	0,095	0,077
--------------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

CHIEN CE₂. — 25 kg.

Fistule d'Eck et ligature de l'artère hépatique.

Injection lente et continue. Durée : 60 minutes.

Solution d'alcool à 1 g. 33 p. 100.

Quantité injectée : 198 cc. = 2 g. 64 d'alcool.

Minutes :	0	15	30	45	60	65	70	75
-----------	---	----	----	----	----	----	----	----

Alcoolémie :	0,024	0,086	0,110	0,157	0,185	0,162	0,148	0,125
--------------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

CHIEN CE3. — 16 kg.

Fistule d'Eck et ligature de la veine porte (sans ligature de l'artère hépatique).

Injection lente et continue. Durée : 61 minutes.

Solution d'alcool à 1 g. 33 p. 100.

Quantité injectée : 120 cc. = 1 g. 60 d'alcool.

Minutes :	0	15	30	45	60	66	76	81
Alcoolémie :	0,029	0,074	0,119	0,143	0,160	0,129	0,093	0,089

CHIEN CE4. — 11 kg.

Ligature de l'artère hépatique (sans fistule d'Eck ni ligature de la veine porte).

Injection lente et continue. Durée : 60 minutes.

Solution d'alcool à 1 g. 33 p. 100.

Quantité injectée : 96 cc. = 1 g. 28 d'alcool.

Minutes :

0	15	30	45	60	65	70	75	80
---	----	----	----	----	----	----	----	----

Alcoolémie :

0,026	0,076	0,113	0,136	0,147	0,114	0,098	0,087	0,080
-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

CHIEN CE5. — 14 kg.

Fistule d'Eck, ligature de la veine porte et de l'artère hépatique.

Injection lente et continue. Durée : 60 minutes.

Solution d'alcool à 1 g. 33 p. 100.

Quantité injectée : 116 cc. = 1 g. 55 d'alcool.

Minutes :	0	15	30	45	60	65	70	75
Alcoolémie :	0,024	0,102	0,167	0,213	0,244	0,208	0,183	0,149

CHIEN CE6. — 9 kg. (Fig. 7).

Fistule d'Eck, ligature de la veine porte et de l'artère hépatique.

Injection lente et continue. Durée 60 minutes.

Solution d'alcool à 1 g. 33 p. 100.

Quantité injectée : 71 cc. = 0 g. 95 d'alcool.

Minutes : 0 15 30 45 60 65 71 78
 Alcoolémie : 0,024 0,102 0,173 0,239 **0,290** 0,225 0,190 0,163

Légère stase veineuse intestinale.

CHIEN CE7. — 16 kg. (Fig. 7).

Fistule d'Eck, ligature de la veine porte et de l'artère hépatique.

Injection lente et continue. Durée : 60 minutes.

Solution d'alcool à 1 g. 33 p. 100.

Quantité injectée : 129 cc. = 1 g. 72 d'alcool.

Minutes :

0 15 30 45 60 66 72 80 95 120

Alcoolémie :

0,030 0,099 0,140 0,156 **0,166** 0,141 0,128 0,119 0,120 0,114

CHIEN CE8. — 21 kg.

Fistule d'Eck, ligature de la veine porte et de l'artère hépatique :
 la veine porte se trouve légèrement tordue et étranglée au-dessous
 de la fistule.

Injection lente et continue. Durée : 60 minutes.

Solution d'alcool à 1 g. 33 p. 100.

Quantité injectée : 177 cc. = 2 g. 36 d'alcool.

Minutes : 0 15 1/2 30 45 60 65 75 90

Alcoolémie : 0,025 0,253 0,306 0,365 **0,408** 0,363 0,291 0,251

Congestion des anses intestinales, dilatation des veines méésentériques.

CHIEN CE9. — 16 kg.

Fistule d'Eck, ligature de la veine porte et de l'artère hépatique.

Injection lente et continue. Durée : 60 minutes.

Solution d'alcool à 1 g. 33 p. 100.

Quantité injectée : 132 cc. = 1 g. 76 d'alcool.

Minutes :

0 15 30 45 60 65 75 85 170

Alcoolémie :

0,013 0,071 0,118 0,138 **0,176** 0,124 0,105 0,088 0,042

3 heures après l'intervention : excellente circulation intestinale,
 foie très diminué en volume ; animal encore résistant.

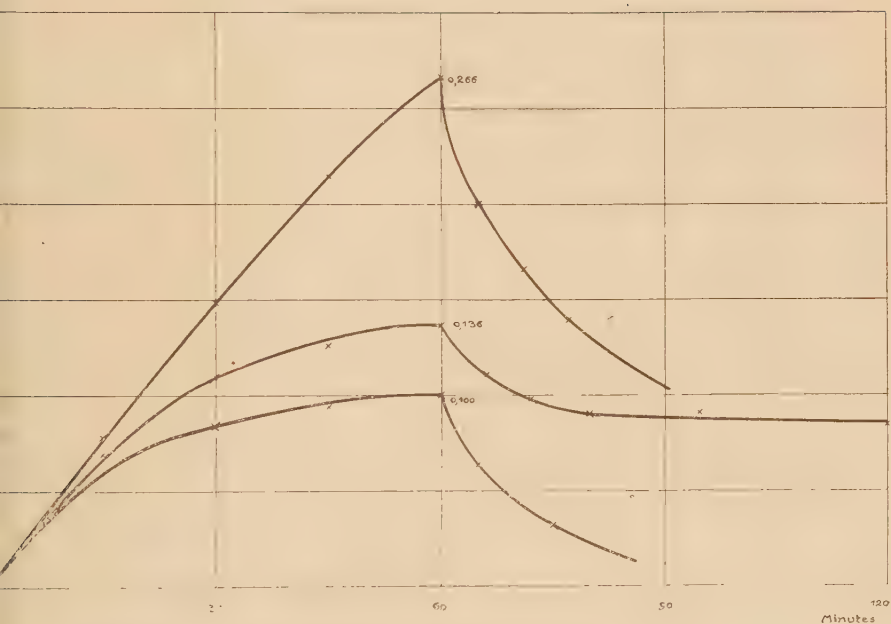


FIG. 7. — *Injections intraveineuses lentes et continues.*

Courbe inférieure : Chien C 4 (normal).

Courbe moyenne : Chien C E 7 (foie exclu)

Courbe supérieure : Chien C E 6 (foie exclu)

Analyse des résultats

De l'ensemble de ces expériences d'injections intraveineuses pouvons-nous tirer quelques conclusions précises ?

Toutes les courbes d'alcoolémie auxquelles nous aboutissons ont entre elles un « air de famille » indéniable. Pendant l'injection lente, l'alcoolémie s'élève d'abord rapidement, puis plus lentement, et, chez les chiens normaux, son accroissement tend peu à peu à s'annuler : la courbe devient peu à peu horizontale. Dans les cas où elle s'élève rapidement, comme on l'observe fréquemment chez le chien à foie exclu, l'alcoolémie, après s'être élevée assez rapidement, s'accroît moins vite comme si son accroissement tendait à devenir constant : la courbe tend peu à peu à devenir une droite obliquement ascendante.

La courbe de descente revêt dans tous les cas une forme analogue à une courbe d'alcoolémie après injection rapide, mais dont le point de départ serait au temps 10 minutes ou 20 minutes, et non plus au moment même de l'injection.

Dans le cas du chien normal, l'alcoolémie descendante tend progressivement vers zéro. Dans le cas du chien à foie exclu, sa descente est plus lente, et même (chien C E 7) la décroissance devient presque nulle aux environs de 0 gr. 084 (fig. 7).

Si nous comparons l'ensemble de ces courbes à celles obtenues par les divers auteurs, nous voyons que nos graphiques sont surtout comparables à ceux obtenus par MM. N. FIESSINGER, GAJDOS et PANAYOTOPOULOS, dans des études faites chez l'homme par ingestion de faibles doses

d'alcool (1) : même ascension rapide, plus tardive ici à cause de la durée de la traversée digestive ; même descente, d'abord assez rapide, puis plus lente.

Les recherches de HAGGARD et GREENBERG aboutissent aussi à des tracés courbes.

Les graphiques obtenus par les auteurs qui ont expérimenté par injection intraveineuse de fortes doses sur l'animal sont au contraire rectilignes.

Peut-on allier ces deux séries de résultats ? Il faut, pensons-nous, faire intervenir les phénomènes de répartition et de diffusion de l'alcool dans l'organisme. Dans les expériences où sont employées de faibles doses ces phénomènes vont jouer un rôle prédominant.

Considérons d'abord le cas des injections lentes et essayons d'en analyser les différents éléments.

1°. — ROLE DE LA VITESSE D'INTRODUCTION DE L'ALCOOL

La vitesse de pénétration de l'alcool dans l'organisme se définit par la quantité d'alcool injectée dans un temps donné.

Avec l'appareil à injections continues, deux procédés peuvent être mis en œuvre pour l'accroître : augmentation de la vitesse de rotation de l'appareil, ou augmentation de la concentration en alcool de la solution injectée. Cette deuxième manière est généralement préférable, car, pour obtenir des résultats comparables entre eux, il convient d'injecter dans la circulation des quantités de liquide en proportion fixe avec le poids des animaux.

Comme on pouvait le prévoir, la diminution de concentration de la solution injectée donne des alcoolémies

(1) N. FIESSINGER, A. GAJDOS et E. PANAYOTOPOULOS. — La traversée sanguine de l'alcool en pathologie hépatique. — *Le Sang*. 1935, t. IX, n° 9, pp. 901-913.

plus basses. La comparaison des expériences C 3, C 4 aux expériences C 1, C 2 est confirmative.

2°. — ROLE DE LA VITESSE DE DIFFUSION DE L'ALCOOL

En faisant appel aux seuls phénomènes de répartition et de diffusion de l'alcool dans l'organisme, on peut facilement expliquer qu'à la fin de l'injection lente et continue la baisse de l'alcoolémie soit moins rapide que celle observée après une injection rapide.

Les travaux de M. NICLOUX l'ont conduit à considérer que c'est l'eau qui règle la répartition de l'alcool dans l'organisme. La diffusion de l'alcool du plasma sanguin vers le plasma des espaces interstitiels ne peut-elle s'interpréter de la façon suivante ?

L'alcool étant miscible à l'eau en toutes proportions, sa vitesse de diffusion d'une solution aqueuse dans une autre moins concentrée est (au moins en première approximation) proportionnelle à la différence de concentration entre ces deux solutions. Dans le cas de l'injection brusque, la concentration en alcool du plasma sanguin est amenée en quelques secondes à une valeur élevée ; le plasma interstitiel ne contient à ce moment pas d'alcool (ou en contient la même faible dose que le sang avant l'injection). Cette différence de concentration entraîne une diffusion très rapide ; cette diffusion abaisse le taux de l'alcool du plasma sanguin et élève celui de l'alcool dans les couches de plasma interstitiel les plus voisines des capillaires sanguins : la vitesse de diffusion décroît proportionnellement, la baisse de l'alcoolémie devient moins rapide, et ainsi de suite. Au sein même du plasma, la diffusion se fait de proche en proche et atteint les cellules.

Dans le cas de l'injection lente, la diffusion de l'alcool hors de l'appareil circulatoire s'est produite dès le début de l'injection. Lorsqu'on arrête l'injection, les espaces interstitiels, au contact des capillaires, possèdent une te-

neur en alcool très voisine de celle du sang. Aussitôt après l'arrêt, la diffusion continue à se faire de proche en proche avec la vitesse qu'elle avait acquise immédiatement avant la fin de l'injection continue. Le sang ne recevant plus d'alcool, l'alcoolémie va baisser, entraînant par contre-coup une réduction progressive de la vitesse de diffusion. On se trouve donc ramené au cas d'une injection brusque considéré quelques minutes après le début de l'injection.

Nous trouvons une vérification de cette hypothèse dans l'identité de forme de toutes nos courbes descendantes, que l'injection ait été brusque ou lente.

Si l'on traduit d'ailleurs en langage mathématique ce que nous venons d'exposer, on aboutit à une loi « exponentielle » de variation de l'alcoolémie en fonction du temps dont la représentation graphique donne des courbes de même forme que nos tracés expérimentaux. La courbe de descente est une courbe exponentielle. La courbe de montée résulte de la composition des vitesses d'injection (constante) et diffusion (proportionnelle à la différence des concentrations).

L'analogie de nos tracés avec ceux de MM. FIESSINGER, GAJDOS et PANAYOTOPOULOS laisse à penser que l'absorption de l'alcool par voie digestive réalise bien une véritable injection continue du tube digestif vers le sang. Si notre interprétation des phénomènes est exacte, il n'est pas surprenant que la diffusion se produisant à travers l'épithélium digestif du contenu intestinal vers la lymphe, obéisse à des lois semblables.

Nous avons raisonné jusqu'ici sans nous préoccuper de la répartition de l'alcool dans l'ensemble de la masse sanguine. Le mélange se fait rapidement dans toute cette masse à partir du point d'injection, si elle est tout entière rapidement brassée par la circulation. Si au contraire dans un territoire vasculaire important le sang stagne, ce volume de sang restera en quelque sorte hors circuit ; par ailleurs le mélange d'alcool deviendra rapidement homogène dans le sang circulant, la teneur en alcool y sera supérieure à ce qu'elle aurait dû être nor-

malement. C'est là une première raison pour que l'alcoolémie mesurée dans une des grosses artères de l'organisme, s'élève plus chez un sujet à circulation porte ralentie que chez un sujet normal. Autre raison : la plus faible surface du territoire capillaire à travers lequel s'effectue la diffusion.

Quand on compare les résultats des injections chez nos divers chiens, on constate que dans l'ensemble, pour des doses d'alcool comparables, les chiens à foie exclu atteignent des alcoolémies plus élevées que les chiens normaux, mais pas toujours beaucoup plus élevées. Les discordances entre animaux opérés sont plus considérables. Pour les deux chiens CE6 et CES l'alcoolémie s'est élevée considérablement au-dessus de la normale : chez ces deux animaux il a été vérifié en fin d'expérience que la fistule porto-cave était insuffisante et qu'il y avait une stase manifeste dans la circulation porte.

L'ensemble de ces remarques nous laisse entrevoir que les phénomènes circulatoires plus encore que l'exclusion du foie sont intervenus dans l'évolution de l'alcoolémie au cours de nos expériences.

Est-ce à dire cependant que l'exclusion du foie n'ait pas apporté sa note personnelle dans la forme des graphiques d'alcoolémie ?

3° ROLE DE LA VITESSE DE CONSOMMATION DE L'ALCOOL

Nous n'avons pas tenu compte dans les raisonnements précédents de la vitesse de consommation de l'alcool dans les différents organes.

Si les phénomènes de répartition et de diffusion jouaient seuls, une injection lente, même de petites doses d'alcool, finirait par aboutir à une concentration très élevée. L'accroissement de l'alcoolémie a pour antagoniste la consommation de l'alcool. Dans le cas des injections de petites doses, la capacité de consommation restant supérieure aux apports d'alcool, cet accroissement a une limite.

De fait, au cours des injections lentes aux chiens normaux, prolongées pendant une heure, voire une heure et demie, l'alcoolémie tend vers une limite : la courbe ascendante s'arrondit progressivement et tend à devenir horizontale. L'horizontale correspond à l'équilibre de l'ensemble des vitesses d'introduction, de diffusion et de consommation. Dans les conditions où nous avons fait nos perfusions de foie et dans les conditions expérimentales réalisées sur l'animal entier par N. GREHANT, M. NICLOUX et la plupart des auteurs, la vitesse de consommation se montre constante. Tous ces auteurs ont employé de fortes doses d'alcool. En présence d'un excès d'alcool l'organisme entier, comme le foie, semble ne pouvoir consommer qu'une quantité limite d'alcool, constante pour un temps donné. (Cela tout au moins chez l'homme et chez le chien, ainsi que chez le rat : recherches de MELLANBY, de WIDMARK, de Mlle E. LE BRETON, de FLEMINGS et REYNOLDS, de NEWMAN et CUTTING).

Tant que l'injection continue apportera à l'organisme l'alcool à une vitesse inférieure à sa vitesse limite de consommation, un équilibre pourra s'établir entre les deux par l'intermédiaire d'une diffusion dont la vitesse est devenue elle aussi constante : c'est le régime d'équilibre dynamique que nous avons atteint en général vers la fin de l'heure d'injection continue.

Si la vitesse constante d'injection dépasse la vitesse limite de consommation, aucun équilibre n'est plus possible. Une fois le régime de diffusion établi, l'alcoolémie et la teneur en alcool de tous les tissus va s'accroître suivant un rythme linéaire : la courbe ascendante se continue par une droite ascendante.

Nos graphiques relatifs aux expériences de fistule de Eck' montrent précisément une allure assez rectiligne de la dernière portion de la courbe ascendante : ceci laisse supposer que dans ces expériences nous avons approché du pouvoir de consommation limite de l'alcool de l'animal. Cette capacité d'éthyloxydation serait donc très inférieure à ce qu'elle est chez l'animal normal.

CONCLUSIONS

Aux doses que nous avons employées en injection intra-veineuse (0 gr. 100 par kg. environ), les injections d'alcool ne peuvent servir à mesurer la capacité d'éthyl-oxydation chez l'homme et chez le chien.

Nos recherches sur les injections intra-veineuses d'alcool chez des sujets normaux et chez des sujets à foie lésé, chez des chiens normaux et chez des chiens à foie exclu, mettent en évidence l'importance du facteur circulatoire dans les phénomènes de répartition et de diffusion de l'alcool. La méconnaissance de ce facteur serait une source grave d'erreurs dans l'interprétation des résultats.

L'utilisation de la méthode des injections lentes et continues comparée à celle des injections rapides, nous a permis une analyse plus précise de ces phénomènes.

0 gr. 100 d'alcool par kg. de poids corporel paraît être l'ordre de grandeur de la chute horaire d'alcoolémie chez le chien à foie exclu. Il semble donc que le foie détruise environ *un tiers* des quantités d'alcool brûlées par l'organisme.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Le dosage de l'alcool dans le sang suivant la méthode de M. NICLOUX est une méthode si précise que nous avons, à l'instigation et sous la direction de nos maîtres, cherché à lui trouver une application en clinique humaine.

Il nous fallait auparavant rechercher quelle était la part du foie dans l'oxydation de l'alcool dans l'organisme.

Nous avons entrepris deux ordres de recherches :

1° Comparaison du pouvoir d'éthyloxydation du foie avec celui des différents organes.

2° Etude de l'alcoolémie expérimentale chez des sujets sains, chez des sujets à foie lésé, et des animaux à foie exclu.

I. — Nous avons entrepris l'étude des variations de l'alcoolémie au cours de perfusion du parenchyme hépatique et du tissu musculaire (train postérieur) chez le chien.

a) La méthode des perfusions est d'application relativement facile au foie du chien. Elle permet d'étudier le phénomène d'oxydation de l'alcool dans des conditions aussi voisines que possible des conditions physiologiques et sans être notablement gêné par les phénomènes de diffusion.

De nos premières recherches, nous devons conclure que, si le sang arrive au foie avec une teneur en alcool suffisante, cet organe, dans des conditions données de température et d'oxygénation, en détruit des quantités égales en des temps égaux ; ces quantités sont indépendantes de la teneur du sang en alcool tant que celle-ci conserve une valeur suffisante.

Dans les conditions de nos expériences elles ont été en moyenne de 1 gr. 35 par kg. de foie et par heure.

Le cyanure inhibe plus ou moins complètement l'oxydation de l'alcool dans le parenchyme hépatique ; le 1-2-4 dénitrophénol paraît être inefficace.

b) L'étude de l'oxydation de l'alcool dans le tissu musculaire par la méthode des perfusions est d'une interprétation beaucoup plus délicate.

Les phénomènes de diffusion demandent environ une heure pour s'établir. La consommation est ensuite pratiquement nulle. Cette constatation rapprochée de la non-utilisation de l'alcool éthylique comme source d'énergie pour le travail musculaire, nous porte à croire que dans les conditions physiologiques le muscle au repos ne consommerait pas d'alcool. Mais nous ne saurions être encore affirmatifs et nous continuons nos recherches sur ce point.

II. — Recherchant une application à la pathologie humaine du dosage de l'alcoolémie provoquée, nous avons étudié les modifications de la teneur en alcool du sang soit après injection intra-veineuse rapide, soit au cours et au décours d'une injection intra-veineuse lente et continue.

Nous avons fait porter cette étude sur des sujets sains et des sujets à foie taré, sur des chiens normaux et des chiens dont le foie a été exclu de la circulation.

L'exclusion du foie a été pratiquée sur le chien par l'établissement d'une fistule d'Eck (selon la technique de FISCHLER), ligature de la veine porte en aval, et ligature de l'artère hépatique et de ses branches.

Dès le début de nos recherches nous avons été frappés par l'importance des facteurs circulatoires dans les variations de la teneur en alcool du sang.

Nous avons cherché à interpréter plus complètement ces phénomènes. L'analyse comparée des résultats des injections intra-veineuses rapides, et des injections lentes et continues montre le rôle des phénomènes de réparti-

tion dans les divers territoires de l'appareil circulatoire, (liés à la vitesse plus ou moins grande du courant sanguin), et des phénomènes de diffusion de l'alcool du sang vers le plasma interstitiel et les tissus.

Les doses faibles que nous avons employées (0 gr. 100 d'alcool par kg. de poids du corps) sont nettement inférieures à la capacité horaire de combustion de l'alcool, des sujets normaux (0 g. 148 par kg. et par heure d'après MELLANBY). Nous avons pu constater que cette dose approchait de la capacité d'oxydation de l'animal à foie exclu.

III. — L'ensemble de ces résultats montre que dans l'oxydation de l'alcool par l'organisme le foie a une part prépondérante.

Nous comptons par de nouvelles recherches tenter de déterminer avec plus de précisions le rôle que jouent le foie et les principaux organes de l'économie.

VU : *Le Doyen,*
G. ROUSSY.

VU : *Le Président de Thèse,*
P. CARNOT.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

On trouvera une bibliographie détaillée sur la question de l'oxydation de l'alcool dans l'organisme dans le mémoire en cours de publication de Mlle E. LE BRETON, *Annales de Physiologie* (Doin Ed.), XII, 1936.

Nous citons ici les ouvrages et articles qui se rapportent plus directement à notre étude.

BAGLIONI (S.), BRACALONI (L.) et GALAMINI (A.).

— Ricerche sull' azione fisiologica dell' alcool. Il contenuto dell' alcool nel sangue (alcoolemia) dell' uomo a digiuno in seguito ad ingestione di bevande alcooliche. — Nota I. *Atti Acad. Lincei*, IV, 545-551, 1926.

— Variazioni della glicemia a dell' alcoolemia in seguito ad ingestione di bevande alcooliche o di saccarosio. — Nota II. *Atti Acad. Lincei*, V, 34-39, 1927.

BALTHAZARD et LARUE.

— Destruction de l'alcool dans l'organisme du chien accoutumé à l'alcool.

— *Idem.* Animal normal. *C. R. Soc. Biol.*, LXXXIV, 343, 1921.

BATTELLI (F.) et Mlle STERN (L.).

— Recherches sur la respiration élémentaire des tissus. 1^{er} mémoire. *Journal de Physiol. et Pathol. Gén.*, 1907.

— *Idem.* *Archives internationales de Physiologie*, 465-491, 1907.

— L'alcoolase dans les tissus animaux. *C. R. Soc. Biol.*, LXVII, 419, 1909.

— Production de l'aldéhyde dans l'oxydation de l'alcool par l'alcoolase dans les tissus animaux. *C. R. Soc. Biol.*, LXVIII, 5, 1910.

— Dédoublément de l'aldéhyde en acide et alcool par les tissus animaux. *C. R. Soc. Biol.*, LXVIII, 742, 1910.

— Die Alkoholoxydase in den Tiergeweben. *Biochem. Ztschr.*, XXVIII, 145-168, 1910, et XXIX, 130-151, 1910.

CHAPHEAU (M.).

- Action de la phlorhizine et de l'acide iodacétique sur la courbe de l'alcool éthylique chez le lapin. *C. R. Soc. Biol.*, CXVI, 887-889, 1934.
- La combustion de l'alcool éthylique chez le lapin au cours de quelques intoxications (intox. par le nitrate d'urane et par le phosphore). *C. R. Soc. Biol.*, CXVI, 889-890, 1934.

WILLIAM M Mc CORD.

- The effect of 12-4 dinitrophenol on the oxygen uptake of kidney and liver tissue of the rat. *Am. J. of Physiol.*, CIX, 232-235, 1934.

DELL' ACQUA (G.).

- Uber alimentäre Alkoholämie. *Klin. Wochenschr.*, XI, 330-332, 1932.

DERMER (Lucien).

- Recherches sur la perfusion du foie. *Thèse, Paris*, 1935.

EDKINS (N.) et MURRAY (M.-M.).

- The effect of CO^2 on the absorption of alcohol and the influence of alcohol on the diffusion of CO^2 in the small intestine. *J. of Physiol.*, LXII, 13-16, 1926.

FIESSINGER (N.), BÉNARD (H.) et SYLLABA (G.).

- Consommation de l'oxygène dans le foie de chien perfusé. *C. R. Soc. Biol.*, CXIX, 182-183, 1935.

FIESSINGER (N.), GAJDOS (A.) et PANAYOTOPOULOS (E.).

- La traversée sanguine de l'alcool en pathologie hépatique. Action sur le métabolisme de base et la réserve alcaline. *Le Sang*, t. IX, n° 9, 901-913, 1935.

FLEMING (R.) and REYNOLDS (D.).

- Attempts to modify the concentration of alcohol in the blood after intravenous administration of alcohol. *J. of Pharm. and Exp. Thér.*, LIV, 236-245, 1935.

FORÉT (H.).

- On the presence of alcohol in normal blood and tissues and its relations to calorification. *J. of Physiology*, XXXIV, 430-443, 1906.

GABBE.

- Uber den Gehalt des Blutes an Alkohol nach intravenöser Injektion beim Menschen. *Deutsche Archiv. F. Klin. Med.*, CXXII, 87, 1917.

GOSSELIN (G.).

- Contribution à l'étude de la diffusion de l'alcool éthylique dans l'organisme. *Thèse Fac. Sciences, Paris, 1933.*

GRÉHANT (Nestor).

- Dosage de l'alcool dans le sang après ingestion dans l'estomac d'un volume mesuré de ce liquide. Courbe complète. *C. R. Soc. Biol.*, LV, 1264, 1903.
- Recherches sur l'alcool éthylique injecté dans le sang ou dans l'estomac et sur ce qu'il devient dans l'organisme. *J. de Physiol. et Pathol. Gén.*, pp. 978-986, 1907.

GROSS (R.).

- Contribution à l'étude de l'eau imperméable à l'alcool. *Thèse, Strasbourg, 1935.*

GURFINKIEL.

- Sur la rapidité de disparition de l'alcool dans le sang à la suite de l'injection intra-veineuse. *C. R. Soc. Biol.*, CXV, 1051-1053.

HAGGARD et GREENBERG.

- Studies in the absorption, distribution, and elimination of ethylalcohol. *J. Pharm. and Exp. Ther.*, LII, 150, 1934 et LII, 167, 1934.

LE BRETON (E.).

- Influence du froid sur la vitesse de combustion de l'alcool éthylique chez l'homéotherme. *C. R. Soc. Biol.*, CXVI, 82-84, 1934.
- Vitesse de diffusion de l'alcool éthylique dans l'organisme selon la voie d'introduction. *C. R. Soc. Biol.*, CXVII, 704-707, 1934.
- La concentration de l'alcool éthylique dans le sang permet-elle de conclure à la vitesse d'oxydation dans l'organisme ? *C. R. Soc. Biol.*, CXVII, 707-709, 1934.
- Influence de la nature de l'aliment brûlé sur la vitesse d'oxydation de l'alcool dans l'organisme. Cas des protides. *C. R. Soc. Biol.*, CXVII, 709-712, 1934.
- Démonstration directe de la non-utilisation de l'alcool éthylique comme source d'énergie dans le travail musculaire du Rat. *C. R. Soc. Biol.*, CXVIII, 62-64, 1935.
- Microtechnique nouvelle pour l'étude quantitative de l'oxydation de l'alcool par les tissus *in vitro*. *C. R. Soc. Biol.*, CXVIII, 64-67, 1935.
- Déterminations comparées de la vitesse d'oxydation de l'alcool dans l'organisme par les courbes d'alcoolémie et le dosage direct. *C. R. Soc. Biol.*, CXIX, 568-571, 1935.
- Influence de la concentration en alcool réalisée au niveau des

tissus sur sa vitesse d'oxydation *in vivo*. *C. R. Soc. Biol.*, CXIX, 572-576, 1935.

- Utilisation des variations du quotient respiratoire pour déterminer la part prise aux échanges par l'alcool éthylique. Cas du régime glucidique. *C. R. Soc. Biol.*, CXIX, 1014-1016, 1935.
- Signification physiologique de l'oxydation de l'alcool éthylique dans l'organisme, 1° Un vol., 258 pp., — 2° *Annales de Physiologie*, XII, n° 2 et suiv., 1936.

LE BRETON (E.) et NICLOUX (M.).

- Voir NICLOUX (M.).

LE BRETON (E.) et SCHAEFFER (G.).

- Utilisation totale de la chaleur de combustion de l'alcool éthylique par l'homéotherme à la neutralité thermique, *C. R. Acad. Sc.*, CXCVII, 1066, 1933.

LÉVY (Mlle J.).

- Contribution à l'étude de l'accoutumance expérimentale aux poisons. — I) Alcoolisme expérimental. — II) Alcoolisme expérimental. Fixation de l'alcool sur les tissus de l'organisme accoutumé à cette substance. — III) L'accoutumance à l'alcool peut-elle être considérée comme une conséquence de l'hypersensibilité cellulaire ? *Bull. Soc. de Chimie-Biologique*, T. XVII, 13-46, janvier 1935.
- Alcoolisme expérimental. Hypersensibilité cellulaire due à l'acidose. *C. R. Acad. Sciences*, 18 mars 1935.

LILJESRAND et LINDE.

- *Arch. of exp. Pathol. u. Pharmacol.*, CLVII, 100, 1930.

MAIGNON (F.).

- Sur la présence normale de l'alcool et de l'acétone dans les tissus et liquides de l'organisme. *C. R. Acad. Sc.*, 1063-1065, 1905.

MARINESCO (G.), LISSIEVICI-DRAGANESCO (Mme), DRAGANESCO et GRIGORESCO.

- Fixation de l'alcool éthylique et du méthanol dans les tissus. *C. R. Soc. Biol.*, CI, 308-310, 1929.

MELLANBY (E.).

- Alcohol : its absorption into and disappearance from the blood under different conditions. *Medical Research Council, Special Report Series*, 31, 1919.

MILES (W.-H.).

- The comparative concentrations in human blood and urine at intervals after ingestion. *J. Pharm. and Exper. Ther.*, XX, 265, 1923.

MUNTWYLER (E.).

- Effect of dinitrophénol on the oxygen uptake of rat tissue. *Pr. Soc. Exp. Biol.*, XXXI, 621-622, 1934.

MUNTWYLER et BINNS (Dorothy).

- The effect of cyanide and other substances on the oxygen uptake of rat tissue. *Am. J. Physiol.*, CVIII, 80-90, 1934.

NEWMAN (H.-W.) et CUTTING (W.-C.).

- Alcohol injected intravenously Rate of disappearance from the blood stream in man. *J. of Pharm. and Exp. Ther.*, LIV, 371-377, 1935.

NICLOUX (M.).

- Dosage de l'alcool éthylique dans les solutions où cet alcool est dilué dans des proportions comprises entre 1/500 et 1/3000. *C. R. Soc. Biol.*, XLVIII, 841-843, 1896.
- Remarques sur le dosage de l'alcool éthylique. *C. R. Soc. Biol.*, XLVIII, 1126-1128, 1896.
- Recherches expérimentales sur l'élimination de l'alcool dans l'organisme. Détermination d'un alcoolisme congénital. *Thèse, Fac. Sc., Paris*, 1900 (O. Doin, éd.), 1 vol., 68 pp.
- Sur le dosage de l'alcool dans les solutions diluées. *C. R. Soc. Biol.*, LVI (2^e s.), 82-83 et 652-654, 1904.
- Simplification de la méthode de dosage de l'alcool dans le sang et dans les tissus. *C. R. Soc. Biol.*, LVIII (1), 1034, 1906.
- Sur le dosage et la distillation de traces d'alcool éthylique. Application au dosage dans le sang, l'urine et les tissus. *C. R. Soc. Biol.*, LXXIV, 267-270, 1913.
- Sur le dosage de l'alcool éthylique, a) en solution diluée. b) dans le sang et les tissus. *C. R. Soc. Biol.*, CIII, 1158-1160, 1930.
- Recherches sur l'alcool éthylique. I. Microdosage. II. Combustion dans l'organisme : a) de l'homœotherme de petite taille, b) du poecilotherme à différentes températures. *Bull. Soc. Chimie Biol.*, XII, 857-918, 1931.
- Sur le dosage de petites quantités d'alcool éthylique ; application au sang et aux tissus. *C. R. Soc. Biol.*, CVII, 68-71, 1931.
- Microdosage de l'alcool éthylique. *C. R. Soc. Biol.*, CVII, 71-74, 1931.

- La combustion de l'alcool *in vivo*. Sa mesure : appareillage, technique. Possibilité de l'utiliser comme test des oxydations intra-organiques. *C. R. Soc. Biol.*, CVII, 529-532, 1931.
- Combustion de l'alcool chez le Mammifère de petite taille : Souris. *C. R. Soc. Biol.*, CVIII, 14-17, 1931.
- Combustion de l'alcool chez le pœcilotherme. Action de la température. *C. R. Soc. Biol.*, CVIII, 17-21, 1931.
- Vitesse de réaction, quotient de température selon VAN T'HOFF, et combustion de l'alcool dans l'organisme du pœcilotherme. *C. R. Soc. Biol.*, CVIII, 21-24, 1931.
- Recherches sur l'alcool éthylique. III. Combustion de l'alcool chez un homéotherme (Souris) placé au point de neutralité thermique. *Bull. Soc. Chimie biol.*, XIV, 861-872, 1932.
- Considérations générales sur la fixation d'une substance étrangère à l'organisme par les tissus. Cas particuliers du chloroforme et de l'alcool éthylique, ce dernier du point de vue théorique. *C. R. Soc. Biol.*, CXII, 1096-1099, 1933.
- L'eau des tissus : possibilité de mettre en évidence une eau imperméable à l'alcool éthylique ; sa fixation par les protéïdes ; sa mesure ; ses variations. *Bull. Soc. Chimie biol.*, XVI, 822-864, 1934.
- Recherches sur l'alcool éthylique. IV. Hypothèses sur la répartition de l'alcool dans les tissus de l'organisme : l'eau, facteur prépondérant. *Bull. Soc. Chimie biol.*, XVI, 330-337, 1934.
- Diffusion de l'alcool éthylique chez le Poisson. Différenciation par son imperméabilité à l'alcool d'une eau liée aux protéïdes. *C. R. Soc. Biol.*, CXV, 1284-1286, 1934.
- Article « Anesthésie générale » in *Traité de Physiologie normale et pathologique*. G.-H. ROGER et L. BINET (Masson, éd.). IX, 495-558.

NICLOUX (M.) et GOSSELIN (G.).

- Dialyse de l'alcool en solution diluée à travers une membrane le séparant de liquides biologiques : sang, sérum, lait, etc. *C. R. Soc. Biol.*, CXII, 1100-1101, 1933.
- Répartition de l'alcool dans les tissus du Poisson plongé dans l'eau alcoolisée. *C. R. Soc. Biol.*, CXII, 1102-1104, 1933.
- Recherches sur l'alcool éthylique. V. Diffusion de l'alcool éthylique : a) *in vitro* dans des liquides organiques placés dans des sacs de collodion ; b) *in vivo* chez le Poisson : rôle de l'eau des tissus. *Bull. Soc. Chimie biol.*, XVI, 338-354, 1934.

NICLOUX (M.), LE BRETON (E.) et DONTCHEFF (A.).

- Microdosage dans le sang et les tissus de quantités d'alcool éthylique comprises entre 0 mg. 1 et 0 mg. 5. *Bull. Soc. Chimie biol.*, XVI, 1314-1332, 1934.

- Méthode de dosage de quantités d'alcool de l'ordre du dixième de milligramme. *C. R. Soc. Biol.*, CXVI, 79-81, 1934.

NICLOUX (M.) et NOWICKA (V.).

- Contribution à l'étude de la perméabilité et du pouvoir absorbant de la vessie. *J. de Physiol. et Pathol. générale*, XV, 296-311, 1913.

NICLOUX (M.) et PLACET (A.).

- Toxicité et élimination comparées des alcools méthylique et éthylique. *C. R. Soc. Biol.*, LXXIII, 63, 1912.
- Nouvelles recherches sur la toxicité, l'élimination et la transformation dans l'organisme de l'alcool méthylique. Comparaison avec l'alcool éthylique. *J. de Physiologie et Pathol. générale*, 1912.

NICLOUX (M.), SCHAEFFER (G.) et LE BRETON (E.).

- Coefficient d'éthyloxydation et métabolisme de base chez quelques espèces d'homéothermes. *C. R. Acad. Sc.*, CC, 1133-1135, 1935.

NITZESCU (I.-I.).

- L'alcool éthylique en injection intraveineuse comme anesthésique général. *C. R. Soc. Biol.*, CIV, 25-28, 1930.

PRINGSHEIM (H.).

- Chemische Untersuchungen über das Wesen der Alkoholtoleranz, *Biochem. Ztschr.*, XII, 143-192, 1908.

ROGER (G.-H.).

- Physiologie normale et pathologique du foie. Un vol., 399 pp. Masson, 1922.
- Physiologie du foie. *Traité de Physiol. norm. et pathol.* Masson, 1928.

STAUB (H.).

- Über Leberstoffwechsel (3 articles). *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, CLXII, 433-451, 1931

STRITAR (M.-J.).

- Über die Bestimmung kleiner Mengen von Äthylalkohol. *Ztschr für physiologische Chemie*, L, 22-29, 1906.

TERROINE (F.) et BONNET (R.).

- Modes d'utilisation par l'organisme de l'énergie libérée par les

oxydations et problème de la valeur alimentaire de l'alcool.
C. R. Acad. Sciences, CLXXXVII, 359, 1928.

- Modes d'utilisation par l'organisme de l'énergie libérée par les oxydations et problème de la valeur alimentaire de l'alcool.
Bull. Soc. Chimie biol., XI, 1223-1253, 1929.

VÖLTZ (W.), BAUDREXEL (A.) et DIETRICH (W.).

- Über die Resorption des Alkohols durch die Harnblase. *Arch. für ges. Physiol.*, CXLV, 186-209, 1912.
- Einfluss des Füllungszustandes des Magen-Darm-Kanals auf die Alkoholausscheidung im Harn und Atmung. *Arch. für ges. Physiol.*, CXLV, 210-228, 1912.
- Über die vom tierischen Organismus unter verschiedenen Bedingungen ausgeschiedenen Alkoholmengen. *Pflügers Archiv.*, CXXXVIII, 85-133, 1911, et CLII, 567-578, 1913.

WIDMARK (E.).

- Les lois cardinales de la distribution et du métabolisme de l'alcool éthylique dans l'organisme humain. *Gleerup ed. Lund.*, 1930.
 - Verteilung und Umwandlung des Äthylalkohols im Organismus des Hundes. *Biochem. Zeitschr.*, CCLXVII, 128-134, 1933.
 - Über die Einwirkung des Dinitrophenols auf die Umsetzungsgeschwindigkeit der Äthylalkohols. *Biochem. Ztschr.*, 276, 268-270, 1935.
-

Table des Matières

INTRODUCTION	I
DOSAGE DE L'ALCOOL ÉTHYLIQUE DANS LE SANG (Technique de M. NICLOUX).	5
PERFUSION DU FOIE	11
<i>Dispositif</i>	12
<i>Technique opératoire</i>	16
<i>Conditions générales</i>	18
<i>Expériences</i>	21
<i>Analyse des résultats</i>	33
Phénomènes de diffusion	33
Oxydation de l'alcool	34
Rôle des débits	36
Rôle de l'oxygène	37
Action du 1-2-4 dinitrophénol	38
Action du cyanure de K	40
Dosages d'oxygène	43
<i>Perfusion de foies pathologiques</i>	46
<i>Conclusions</i>	46
PERFUSION DU TRAIN POSTÉRIEUR	49
<i>Dispositif</i>	49
<i>Technique opératoire</i>	49
<i>Expériences</i>	51
<i>Analyse des résultats</i>	57
Rôle des débits	58
Dosages d'oxygène	58
<i>Conclusions</i>	58

INJECTIONS INTRA VEINEUSES	61
<i>Part probable du foie à la combustion de l'alcool dans l'organisme</i>	61
<i>Injections intraveineuses rapides</i>	64
<i>Injections intraveineuses lentes et continues</i>	67
Appareil	67
Technique	68
Expériences	
Chiens normaux	69
Chiens à foie exclu (technique de FISCHLER)	71
<i>Analyse des résultats</i>	78
Rôle de la vitesse d'introduction de l'alcool	79
Rôle de la vitesse de diffusion de l'alcool	80
Rôle de la vitesse de consommation de l'alcool	82
<i>Conclusions</i>	84
CONCLUSIONS GÉNÉRALES	85
BIBLIOGRAPHIE	88

Société Anonyme Blésoise
d'Impressions et
de Publications
6, rue Pardessus - BLOIS
